

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Allergologie und Pneumologie
Leiter: Prof. Dr. med. S. Zielen

Messung der bronchialen Hyperreagibilität
mit der Säuglings-Bodyplethysmographie
bei Kindern mit rezidivierenden
obstruktiven Bronchitiden

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
Des Fachbereichs Humanmedizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Vorgelegt von
Jennifer Elisa Charlotte Sofie Oldenburg
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2009

1	EINLEITUNG	4
1.1	Zielsetzung der Studie.....	8
2	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	10
2.1	Patientenkollektiv	10
2.2	Material und methodische Grundlagen	10
2.2.1	Bodyplethysmographie	11
2.2.2	Metacholin-Provokation	11
2.2.3	Messung der Sauerstoffsättigung	13
2.3	Allgemeine Voraussetzungen	13
2.4	Untersuchungsablauf	14
2.5	Laborparameter.....	15
2.5.1	Auswertung.....	16
2.6	Statistische Methoden	17
3	ERGEBNISSE.....	18
3.1	Patientenkollektiv	18
3.2	Bodyplethysmographie und Metacholin-Provokation	19
3.2.1	Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff).....	19
3.2.2	Sauerstoffsättigung (sO ₂).....	20
3.2.3	Klinische Symptomatik.....	20
3.2.4	Metacholin-Dosis.....	20
3.3	Laborparameter.....	21
3.3.1	RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test).....	22
3.3.2	Eosinophile Leukozyten (Eos).....	22
3.3.3	Immunglobulin E (IgE).....	23

3.4	Atopische Dermatitis	24
3.5	Rauchexposition	24
4	DISKUSSION	25
4.1	Sicherheit und Anwendbarkeit.....	26
4.2	Bronchiale Hyperreagibilität	27
4.2.1	Risikofaktoren für die Entstehung eines Asthma bronchiale und deren Einfluss auf eine bronchiale Hyperreagibilität.....	29
4.2.2	Passivrauch-Exposition und deren Einfluss auf eine bronchiale Hyperreagibilität.....	31
5	ZUSAMMENFASSUNG	35
6	LITERATURVERZEICHNIS	36
7	ANHANG	43

1 Einleitung

In den industrialisierten Ländern gehören Allergien zu den häufigsten chronischen Erkrankungen; betroffen sind ungefähr 15 bis 30 Prozent der Bevölkerung und die Prävalenz scheint weiterhin zuzunehmen. In einzelnen Regionen sind bereits etwa die Hälfte aller Kinder und Jugendlichen mit Allergien belastet. In Europa stellen Allergien bei den Gesundheitskosten einen maßgeblichen Faktor dar (UCB 2004).

In Deutschland fand sich, gemäß den Daten des Bundesgesundheits surveys 1998, bei 40 Prozent aller Studienteilnehmer eine ärztlich diagnostizierte Allergie; bei Frauen betrug dieser Anteil 47 und bei Männern 33 Prozent (Herrmann-Kunz 1999).

Für Kinder liegen sehr aktuelle Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheits survey (KiGGS) vor, der zwischen 2003 und 2006 durchgeführt wurde. Demnach litten 16,7 Prozent aller Kinder und Jugendlichen unter Allergien, am häufigsten unter allergischen Reaktionen auf Pollen, Tierhaare oder Hausstaubmilben (37,2%) sowie auf Nahrungsmittel (20,2%). Unter atopischen allergischen Erkrankungen litten 19,6 Prozent der Kinder und Jugendlichen (Kurth 2006).

Die atopischen Erkrankungen stellen die wichtigsten allergischen Krankheitsmanifestationen dar. Atopie kann definiert werden als gesteigerte Bereitschaft zur Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten; eine familiäre Disposition wird häufig beobachtet (Wuthrich 1999). Die atopischen Krankheitsbilder gehen mit Sensibilisierungen gegen natürliche Allergene der Umwelt oder der Nahrung einher und manifestieren sich vor allem in den ersten zwei Lebensjahrzehnten (Wahn und Wichmann 2000).

Zu den atopischen Erkrankungen zählen die atopische Dermatitis (atopisches Ekzem), die allergische Rhinokonjunktivitis sowie die allergisch geprägte Form des Asthma bronchiale.

Insgesamt stellt Asthma bronchiale die häufigste chronische Erkrankung bei Kindern dar (Wissow et al. 1988, Oberbauer et al. 1993). Im Rahmen der ISAAC-Studie betrug der Anteil 13- bis 14-jähriger Kinder, die irgendwann einmal eine Asthmaerkrankung hatten, im Mittel 11 Prozent. An der Spitze lagen Länder wie Neuseeland und Australien mit 26 Prozent; Westeuropa lag mit 13 Prozent im Mittelfeld; die niedrigsten Prävalenzen fanden sich mit vier Prozent in Ost- und Nordeuropa (Wahn und Wichmann 2000). In Deutschland beläuft sich die Inzidenz für Asthma im Kindesalter auf etwa 10 Prozent; sie ist damit doppelt so hoch wie bei den Erwachsenen und scheint weiterhin zuzunehmen. Nach einer Studie des

Universitätsklinikums Münster hat sich die Zahl der erkrankten Grund- und Hauptschüler zwischen 1995 und 2000 um ein Drittel erhöht. Insgesamt sind in Deutschland vier bis fünf Millionen Menschen von Asthma betroffen (Schommer et al. 2002).

Anders als bei der atopischen Dermatitis, bei der das weibliche Geschlecht häufiger betroffen ist als das männliche, wird Asthma bronchiale häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht beobachtet. Untersuchungen zufolge tritt Asthma bei Jungen etwa 1,5 bis 2mal häufiger auf als bei Mädchen. In der Pubertät kommt es allerdings zu einer Umkehrung des Verhältnisses (Anderson et al. 1992; Wahn und Wichmann 2000).

In der klinischen Praxis wird Asthma bronchiale in der Regel als eine obstruktive Lungenerkrankung betrachtet, die mit einer Hyperreagibilität der Atemwege verbunden ist, ausgelöst durch eine Vielzahl von Stimuli (Liu et al. 2004).

Die WHO (World Health Organization) zusammen mit der IAACI (International Association of Allergology and Clinical Immunology), definieren Asthma folgendermaßen:

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege mit anfallsweise auftretender Atemnot auf dem Boden einer bronchialen Hyperreagibilität (BHR), bei welcher vornehmlich Mastzellen, eosinophile Granulozyten und T-Lymphozyten eine Rolle spielen. Bei anfälligen Menschen verursacht diese Entzündung rezidivierende Episoden von "Wheezing" (Keuchen, Pfeifen), Atemnot, Engegefühl der Brust und Husten. Diese Beschwerden treten typischerweise nachts und/oder in den frühen Morgenstunden auf. Die Symptome sind üblicherweise verbunden mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Behinderung der Ventilation, die zumindest teilweise, entweder spontan oder durch medikamentöse Intervention, limitiert werden kann. Diese Entzündung ist außerdem mit einer Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Stimuli assoziiert (WHO und IAACI 1999; WHO 2006).

Grundsätzlich unterscheidet man drei Formen des Asthma bronchiale:

Das exogen-allergische Asthma, das sich durch eine überschiessende Immunantwort des IgE-Systems auszeichnet (Typ-I-Allergie), und dessen alleinige Ursache die allergische Reaktion darstellt (ca. 25%), das intrinsische Asthma, bei dem jeglicher Hinweis auf eine allergische Ursache fehlt, und dessen Auslöser häufig Virusinfektionen oder Triggermechanismen wie Kaltluft, Staub, körperliche Anstrengung und Tabakrauch sind (ca. 10%), sowie eine Mischform des Asthma bronchiale, bei dem sowohl allergische Mechanismen als auch andere Faktoren zur Anfallsauslösung führen (ca. 65%).

Insgesamt wird beim kindlichen Asthma in etwa 85 Prozent der Fälle von einer allergischen Mitbeteiligung ausgegangen (DGAI 2004; Romanet-Manent et al. 2002; Pearce et al. 1999).

Asthma ist eine Erkrankung, die vor allem auch für Kinder mit massiven Folgen und Einschränkungen verbunden ist. Die Lebensqualität der betroffenen Kinder, sowie deren private und schulische Entwicklung werden durch die Asthmaerkrankung in erheblichem Umfang negativ beeinflusst. Dies geschieht beispielsweise durch häufige Krankenhausaufenthalte oder dadurch, dass Kinder nur eingeschränkt an sportlichen und anderen Freizeitaktivitäten teilnehmen können. Asthma verursacht im Bereich der Pädiatrie die meisten Klinikaufenthalte (Schommer et al. 2002). In den USA werden pro Jahr über 200.000 Kinder wegen einer Asthmaerkrankung hospitalisiert (Liu et al. 2004).

Insofern ist es wichtig, Kinder, die ein erhöhtes Risiko haben, ein Asthma bronchiale zu entwickeln, möglichst früh zu identifizieren, um die Prognose verbessern und einer schweren Chronifizierung und irreversiblen Veränderungen der Lungenfunktion entgegen wirken zu können.

Die Diagnose Asthma bronchiale ist jedoch im Säuglings- und Kleinkindesalter nur schwer zu stellen. In diesem Alter können die ersten Symptome eines Asthma bronchiale sehr häufig rezidivierende, durch (Virus-)Infekte ausgelöste obstruktive Bronchitiden sein. Ob es sich dabei jedoch im Einzelfall tatsächlich um eine Asthmaepisode handelt oder ob die Atemstrombehinderung im Rahmen des Virusinfektes auf eine harmlose angeborene Enge oder Weichheit der Atemwege zurückzuführen ist, kann in diesem Alter oft nicht sicher differenziert werden (Eder et al. 1999). Auch ist noch nicht abschließend geklärt, ob diese Infekte Stimuli für die chronisch entzündliche Aktivität sind und dadurch ein hyperreagibles Bronchialsystem schaffen, oder ob dieses schon vorher besteht und die viralen Infekte nur Auslöser der obstruktiven Episoden sind (Martinez et al., 1995).

Weitgehend gesichert sind jedoch Interaktionen zwischen viralen Infekten und einer verstärkten Sensibilisierung durch Allergene. So wurde bei gleichzeitiger Virusinfektion und Allergenexposition eine achtfach erhöhte Hospitalisierungsrate für Asthma bronchiale dokumentiert, wohingegen Allergenexposition und Asthma ohne Infekt nur zur Verdoppelung dieses Risikos führten (Götz 2005).

Die physikalische Krankenuntersuchung ist nach allen internationalen Empfehlungen insgesamt ein sehr schlechter Marker für die Diagnosestellung und den Schweregrad der Erkrankung. Die Untersuchungsmethode der Wahl ist die Lungenfunktion sowie die Messung der bronchialen Hyperreagibilität. Weiterhin gehört eine allergologische Abklärung zur

Standarddiagnostik. Kenntnis der auch seltenen allergischen Auslöser ist dafür Grundvoraussetzung, ebenso der Einsatz von gezielten In-vitro-Untersuchungen (so genannten RAST, zur Bestimmung des Gesamt-IgE der PRIST) (Popp et al. 1993). Denn neben viralen Infektionen spielen beispielsweise eine positive atopische Familienanamnese, der Nachweis von IgE gegen Hühnerei sowie ein erhöhtes Gesamt-IgE im Alter von 12 Monaten eine entscheidende Rolle in der Pathogenese und Ätiologie des Asthma bronchiale (Nickel et al., 1997).

In seltenen Fällen stellt die Bronchoskopie eine weitere Methode zur Diagnosestellung des Asthma bronchiale dar. Durch Biopsieentnahme können charakteristische Verdickungen und Entzündungen der Bronchialwand bereits im Kleinkindesalter nachgewiesen werden. Eine aktuelle Studie zeigte, dass die charakteristischen pathologischen Merkmale des Asthma bronchiale, die bei betroffenen Erwachsenen und Schulkindern nachweisbar sind, sich zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr manifestieren und bei symptomatischen Kindern mit schwerem Giemen somit bereits im Vorschulalter bioptisch nachgewiesen werden können (Sagani et al. 2007).

Neuesten Forschungsergebnissen zufolge könnte bei diesen charakteristischen Veränderungen der Bronchialschleimhaut mit bronchialer Hyperreagibilität die Vererbung eine entscheidende Rolle spielen. Zur Lokalisation von „Asthma- und Atopie-Genen“ wurden zahlreiche Kopplungs-Studien durchgeführt, wobei eine genetische Variante auf Chromosom 20p 13, das ADAM 33 Gen, die größte Signifikanz besaß. Hierbei handelt es sich um eine Metalloproteinase, deren genauen Funktionen jedoch noch nicht abschließend geklärt sind. Eine Beteiligung an charakteristischen Veränderungen der Bronchialschleimhaut sowie einer bronchialen Hyperreagibilität wird vermutet (Van Eerdewegh et al. 2002, Howard et al. 2003).

STEIN et al. betrachten das „pfeifende Atemgeräusch“ oder „Giemen“ als eines der Hauptsymptome des Asthma bronchiale im Kindesalter näher und unterscheiden aufgrund ihrer Ergebnisse drei verschiedene Phänotypen:

Das vorübergehende, frühe Giemen während der ersten drei Lebensjahre ist meistens offenbar unabhängig von einer Hyperreaktivität der Luftwege. Vielmehr scheinen mechanische Ursachen wie veränderte Atemwegswiderstände und variable Lungencompliance der Grund hierfür zu sein, einhergehend mit einer verminderten Lungenfunktion. Die zweite Gruppe stellen Patienten dar, die anamnestisch während des Klein- und Vorschulkindalters ein pfeifendes Atemgeräusch gezeigt haben. Peak-flow-Messungen mehrere Jahre nach Abklingen dieses Symptoms zeigen zwar eine gewisse

Variabilität, jedoch kann kein Ansprechen im Metacholin-Test beobachtet werden. Dieses Phänomen bezeichnen STEIN et al. als nicht-atopisches Giemen. Der eigentliche Asthmapatient „giemt“ in jeder Altersklasse und zeichnet sich durch ein positives Ansprechen im Metacholin-Test, variablen Peak-Flow und eine atopische Reaktion (positiver Hauttest und erhöhte IgE-Spiegel) aus (STEIN et al. 1997).

Dies bedeutet, dass auch die Lungenfunktionstestung mit Messung der BHR (z.B. mit Metacholin) zur genaueren Differentialdiagnostik obstruktiver Episoden bei Säuglingen und Kleinkindern notwendig ist.

Verschiedene Techniken zur Messung der BHR bei Säuglingen und Kleinkindern wurden etabliert. Hierbei erwiesen sich Studien zufolge speziell der transkutane Sauerstoffdruck (PtcO₂) sowie das forcierte expiratorische Volumen (FEV_{0,5}) als besonders sensitive Parameter, unter Provokation eine zunehmende Obstruktion zu ermitteln (Loland et al. 2006).

Eine weitere Studie verwendete bei der Metacholin-Provokation neben der PtcO₂-Messung den Atemwegswiderstand (S_{Raw}) sowie den maximalen expiratorischen Fluss der funktionalen Residualkapazität (V_{maxFRC}), um die Entwicklung einer manifesten Asthmasymptomatik über das Kleinkindesalter hinaus von einer vorübergehenden Symptomatik zu unterscheiden. In dieser prospektiven Studie wurde beobachtet, dass Kinder mit chronisch persistierendem Giemen initial signifikant niedrigere V_{maxFRC}-Werte und bei den Folgeuntersuchungen nach zwei bzw. vier Jahren höhere S_{Raw}-Werte zeigten als die Kinder, die asymptomatisch wurden. Ebenso konnten signifikant niedrigere PtcO₂-Werte bei den Kindern mit persistierender Symptomatik gemessen werden, jedoch kristallisierte sich dieser Unterschied erst ab dem 30. Lebensmonat heraus. Das Ausmaß der bronchialen Hyperreagibilität im Kleinkindesalter stellte in dieser Studie keinen verwendbaren Marker für die Entwicklung eines manifesten Asthmas dar (Delacourt et al. 2001).

1.1 Zielsetzung

In der vorliegenden Doktorarbeit war es die Aufgabe, bei einem großen Patientenkollektiv von 172 Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden im Alter zwischen drei und 24 Monaten mittels Bodyplethysmographie und Metacholin-Provokation eine Lungenfunktionsanalyse durchzuführen.

Es wurden hierbei folgende Fragen untersucht:

1. Wie viele Kinder des Patientenkollektivs zeigten unter Metacholin-Provokation einen Anstieg des Atemwegswiderstandes (s_{Reff}), eine klinische Symptomatik und / oder einen signifikanten Abfall der Sauerstoffsättigung (sO_2)?
2. Zeigen Kinder mit Risikofaktoren für ein Asthma bronchiale (Zeichen einer Allergie und / oder Atopie) Unterschiede in der Lungenfunktion oder in der Reaktion auf eine Metacholin-Provokation im Vergleich zu Kindern ohne vorbestehende Risikofaktoren?
Diese Fragestellung wurde an vier Kollektiven geprüft:
 - A) Kinder mit negativem RAST und im Normbereich liegender Eosinophilen-Konzentration
 - B) Kinder mit negativem RAST und erhöhter Eosinophilen-Konzentration
 - C) Kinder mit positivem RAST
 - D) Kinder mit atopischer Dermatitis ?
3. Anhand einer Subgruppe von 138 Kindern, die dem Patientenkollektiv entstammten, sollte folgende Frage beantwortet werden:
Wie groß ist der Einfluss einer Rauchexposition durch Tabakrauch der Eltern auf die BHR des Kindes?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum März 2002 bis Juni 2003 wurden 172 Kinder mit rezidivierenden obstruktiven Bronchitiden in der pneumologischen Ambulanz des Zentrums für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Universitätsklinik Frankfurt am Main mittels Bodyplethysmographie und Metacholin-Provokation untersucht. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Vorkommen von mindestens zwei obstruktiven Episoden innerhalb der letzten 12 Monate sowie bei Kindern zwischen drei und 24 Monaten.

Ausschlusskriterien waren Frühgeburtlichkeit, anatomische Fehlbildungen im Bereich der oberen Atemwege, Mukoviszidose, Immundefekte, chronisch kardiologische oder pulmonale Erkrankungen sowie akute (Virus)-Infektionen oder auskultatorisch diagnostizierbare Obstruktionen am Tag der Untersuchung.

2.2 Material und methodische Grundlagen

Zur Durchführung der Bodyplethysmographie und der Metacholin-Provokation wurde mit dem Master Screen Paediatrics, Typ Kabine MS-BB der Firma Jaeger Toennies aus Würzburg gearbeitet, siehe Abb. 1. Hierbei handelt es sich um einen Ganzkörperbodyplethysmographen, der nichtinvasiv mittels computergestützter Messwertverarbeitung die Berechnung der statischen und dynamischen Lungenvolumina sowie des Atemwegswiderstandes und der Compliance ermöglicht.



Abb. 1: Master Screen Paediatrics, Typ Kabine MS-BB

2.2.1 Bodyplethysmographie

Der Bodyplethysmograph besteht aus einer durchsichtigen Plexiglaskammer, die luftdicht verschließbar ist. Innerhalb dieser Kammer befindet sich ein Pneumotachograph, über den die Atemstromstärke und das Atemvolumen gemessen werden. Zwischen Pneumotachograph und einem Mundstück befindet sich ein Verschlussventil, durch das der Atemfluss unterbrochen werden kann. Druckwandler messen die Druckänderungen am Mund und in der Kammer. Die Änderungen des Kammerdrucks sind hierbei proportional dem Alveolardruck. Das Gerät ermöglicht die Messung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und des Atemwegswiderstandes (sR_{eff}), und dies weitestgehend unabhängig von der Mitarbeit des Patienten. Bei einem ersten Atemmanöver erfolgt die Aufzeichnung der Atemschleife. Im Anschluss verschließt sich das Ventil, während der Patient weiter atmet; die Verschlussdruckkurve wird ermittelt (Single-Occlusion-Methode). Aus dem Quotienten der Steigungen der beiden Kurven ergibt sich die Größe des Atemwegswiderstandes.

Weitere bodyplethysmographische Basiswerte sind:

- Basiswerte der Fluß-Volumen-Kurve
- Compliance (C_{rs})
- Residualvolumen (RV), etc.

2.2.2 Metacholin-Provokation

Metacholin (Beta-Methylacetylcholin) ist ein synthetisches Derivat des Neurotransmitters Acetylcholin, das durch Kontraktion der glatten Muskulatur bei reizempfindlichen Personen eine Obstruktion der Atemwege verursacht. Im Vergleich zu Histamin wird Metacholin für Provokationstests bevorzugt eingesetzt, da es zwar ein equivalentes bronchokonstriktorisches Potential besitzt, jedoch einerseits deutlich nebenwirkungsärmer ist und andererseits langsamer durch die Acetylcholinesterase abgebaut wird, wodurch eher ein kumulativer Effekt erreicht werden kann.

Für den Provokationstest wurde die Beutelmethode angewandt. Hierzu wurde die üblich empfohlene Dosis von 200 mg Metacholin in 10 ml NaCl gelöst (20 mg/ml), sodass eine zweiprozentige Lösung entstand. Um einer Sedimentation des Aerosols vorzubeugen wurde der Plastikbeutel mit einem Volumen von 10 l zunächst dreimal in Folge mit 0,9% NaCl durch den Vernebler Pari Provocation II (Firma Pari GmbH, Starnberg) vernebelt und anschließend ausgestrichen. Über einen Zeitraum von zwei Minuten wurde dann die Metacholin-Lösung in dem Beutel auf eine Konzentration von 0,2 µg/ml vernebelt.

Die Provokation begann mit fünf Atemzügen, wobei das Aerosol über eine den Mund und die Nase bedeckende Atemsmaske inhaliert wurde. Bei Toleranz und unter regelmäßiger Kontrolle der Sauerstoffsättigung und der Lungenparameter wurde die Anzahl der Atemzüge alle zwei Minuten verdoppelt bis zu einer Höchstanzahl von 40 Inhalationsatemzügen.

Lungen-Resistance und Compliance wurden standardmäßig vor Provokation sowie bei klinischer Symptomatik und nach 20 und 40 Atemzügen gemessen. Bei Auftreten einer klinischen Symptomatik in Form von Husten, Giemen, Tachypnoe oder Zyanose, bei anhaltendem Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90% sO₂ oder bei einem Anstieg des Atemwegswiderstandes um mehr als 50% nach 20 Atemzügen (sReff- Grenzwert= +80% des Ausgangswerts (Münchner Allergie- und Asthmastudie, MAAS 1990)), erfolgte außerdem ein Abbruch der Metacholin-Provokation und gegebenenfalls eine Lyse-Therapie mit inhalativen Bronchodilatoren.

Die vernebelte Konzentration und damit die vom Kind eingeatmete Gesamtmenge Metacholin konnte bei bekanntem Atemzugvolumen mit Hilfe der folgenden Formel berechnet werden:

$$X / \text{mg} = A \times 100 \times AZ \times AZV / 1000$$

X : Gesamtmenge eingeatmetes Metacholin

A : Konzentration der Metacholin-Lösung in Prozent

100: Vernebler-Konstante

AZ : Anzahl der Atemzüge

AZV: Atemzugvolumen in Liter

Beispiel:

Inhaliert das Kind fünf Atemzüge einer 2% Lösung Metacholin mit einem angenommenem AZV von 0,1 l, so ergibt sich die Formel:

$$X / \text{mg} = 2 \times 100 \times 5 \times 0,1 / 1000 \rightarrow X / \text{mg} = 100 / 1000 \rightarrow X = 0,1 \text{ mg}$$

In Anlehnung an die aktuellen evidenzbasierten Leitlinien (PD20) wurde für die Auswertung folgende Schweregradeinteilung der bronchialen Hyperreagibilität verwendet:

PD20	Beurteilung
< 200 ug Metacholin	Mittel- bis schwergradige bronchiale Hyperreagibilität
200 – 500 ug Metacholin	Leichtgradige bronchiale Hyperreagibilität (positiver Test)
500 – 800 ug Metacholin	Geringgradige bronchiale Hyperreagibilität (Grenzwert)
> 800 ug Metacholin	Keine bronchiale Hyperreagibilität

2.2.3 Messung der Sauerstoffsättigung

Die Messung der Sauerstoffsättigung erfolgte transkutan über eine an einem Finger des Kindes angebrachte Elektrode (Nellcor pulse oxymeter E-300, Nellcor Inc., USA). Die Messung wurde kontinuierlich vor und während der gesamten Untersuchung durchgeführt. Bei anhaltendem Abfall der Sättigung unter 90% sO₂ erfolgte ein Abbruch der Metacholin-Provokation.

2.3 Allgemeine Voraussetzungen

- Gemäß den Richtlinien zur Durchführung von Provokationstests mit Metacholin mussten zu Beginn der Studie Kontraindikationen wie ein Ausgangs-FEV₁ unter 70% des Sollwertes oder ein RAW 0,5 von über 1,0 kPa/(l/s) sowie eine auskultatorisch diagnostizierbare Obstruktion am Tag der Untersuchung ausgeschlossen werden.
- Eventuelle Therapien mit Bronchodilatoren oder Glukokortikoiden mussten mindestens 12 Stunden bzw. vier Wochen vor der Untersuchung abgesetzt werden.
- Um eventuellen Abwehrreaktionen des Kindes vorzubeugen wurde eine Sedierung vorgenommen. Zu diesem Zweck wurde ein Chloralhydratsaft in der Dosierung 80 mg/kg Körpergewicht (entspricht 0,8 ml/kg Körpergewicht) oral verabreicht, wodurch in der Regel nach spätestens 20 bis 30 Minuten eine ausreichende Schlaftiefe erreicht wurde.
- Da die Lagerung des Kindes einen erheblichen Einfluss auf die Messweltergebnisse hat, musste auf eine korrekte Position in Rückenlage mit leicht rekliniertem Kopf geachtet werden. In dieser Position wurde die Atemmaske über Mund und Nase des schlafenden Kindes gesetzt.
- Um einen luftdichten Verschluss der Maske zu garantieren, konnte zum einen zwischen zwei Masken-Größen gewählt werden, zum anderen wurde zwischen Maske und Gesicht des Kindes eine Art Knetmasse gegeben, die durch Körpertemperatur weich wurde und somit eine luftdichte Verbindung zwischen Gesicht und Maske bildete.
- Während der Untersuchung sollten Fenster und Türen des Untersuchungsraumes verschlossen bleiben, um mögliche Luftdruckschwankungen, die sich auf die Ergebnisse auswirken könnten, zu vermeiden.

2.4 Untersuchungsablauf

Nachdem das schlafende Kind auf der Liegefläche des Bodyplethysmographen regelrecht gelagert worden war, wurden Pulsoxymeter und Atemmaske fixiert und der Deckel der Kammer verschlossen. Zunächst erfolgte eine Ruheatmungsanalyse mit der Aufzeichnung von mindestens 30 Atemzügen und Darstellung der Fluß-Volumen-Kurven, s. Abb. 2 und 3. Im Anschluss wurden Resistance und Compliance im Wechsel gemessen bis zum Erreichen von je drei verwertbaren Messergebnissen, s. Abb. 4 und 5. Über einen Bildschirm wurden dabei die Messergebnisse numerisch und graphisch dargestellt, so dass fehlerhafte Werte und Messungen während oder nach der Untersuchung unmittelbar korrigiert werden konnten. Konnten bei diesen Basisuntersuchungen schwerwiegende Atemwegserkrankungen ausgeschlossen werden, erfolgte nun die Metacholin-Provokation. Hierzu wurde der Deckel des Bodyplethysmographen geöffnet und die auf dem Gesicht des Kindes verbleibende Maske von der Messapparatur der Kammer getrennt. Der mit Metacholin-Lösung vernebelte Beutel wurde über ein Verbindungsventil an die Maske des Kindes angeschlossen, das zunächst fünf Atemzüge daraus inhalierte. Wurden diese gut toleriert, so folgte nach zwei Minuten die Inhalation von 10 Atemzügen und nach weiteren zwei Minuten von 20 Atemzügen. Unmittelbar hiernach wurde die Maske wieder an den Pneumotachographen konnektiert, der Bodyplethysmograph verschlossen und eine Ruheatmungsanalyse sowie eine Messung der Resistance und Compliance routinemäßig durchgeführt. Traten bis hierhin keine klinische Symptomatik und in der Resistance-Messung kein Anstieg von mehr als 50% des Ausgangs-Atemwegswiderstandes auf, so wurde die Metacholin-Provokation durch Inhalation der Höchstdosis von 40 Atemzügen fortgesetzt. Zum Abschluss der Untersuchung erfolgte nun eine erneute Lungenfunktionsanalyse inklusive Messung der Lungen-Resistance und Compliance.

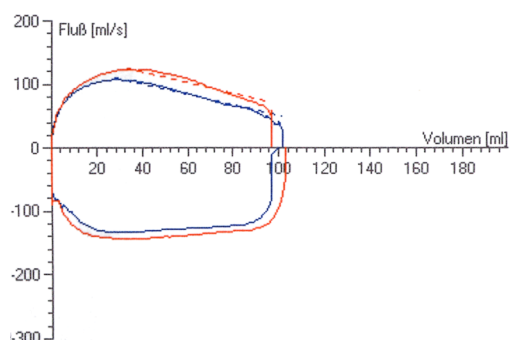


Abb. 2: Ruheatmungsanalyse vor Provokation

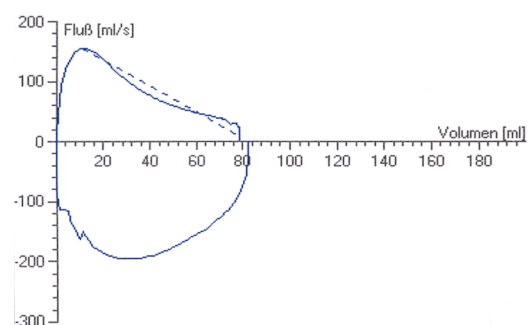


Abb. 3: Ruheatmungsanalyse nach Provokation

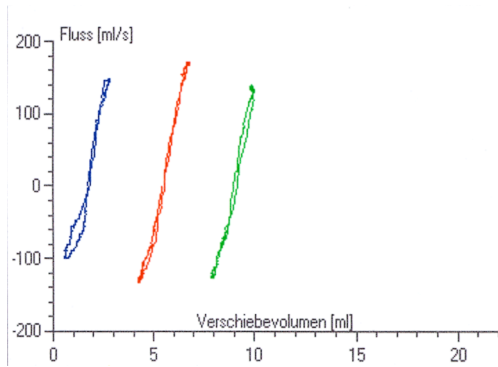


Abb. 4: Bodyplethysmographie vor Provokation,
SReff 0.48 0.41 0.40

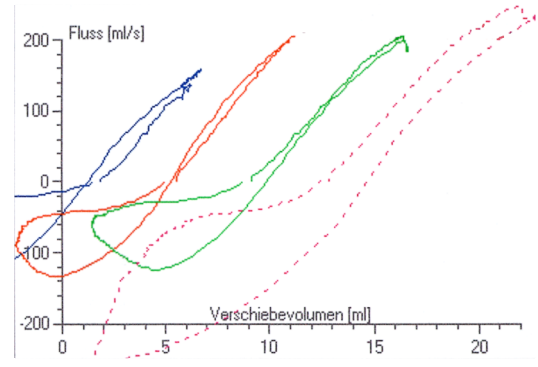


Abb. 5: Bodyplethysmographie nach Provokation,
SReff 5.31 3.51 3.9

2.5 Laborparameter

Im Anschluss an die Untersuchung wurden die archivierten Krankenakten der Kinder gesichtet. Von Interesse waren hierbei Zeichen einer Allergie oder Atopie; Ergebnisse von RAST, Immunglobulin E (IgE) und eosinophile Leukozyten (Eos) sowie das Bestehen einer atopischen Dermatitis wurden dokumentiert. Abhängig von den Ergebnissen erfolgte anschließend eine Unterteilung der Patienten in folgende Gruppen:

Gruppe A: Kinder, bei denen ein RAST durchgeführt worden war, dessen Ergebnis negativ ausfiel, und deren Eosinophilen-Konzentration im Serum bis zu fünf Prozent betrug.

Gruppe B: Kinder, bei denen ein RAST durchgeführt worden war, dessen Ergebnis negativ ausfiel, und deren Eosinophilen-Konzentration im Serum über fünf Prozent betrug.

Gruppe C: Kinder, bei denen ein RAST durchgeführt worden war, dessen Ergebnis positiv ausfiel, unabhängig von ihrer Eosinophilen-Konzentration im Serum.

Eine separate Gruppe stellten Kinder mit atopischer Dermatitis dar, die jedoch bereits in den jeweiligen genannten Gruppen mit erfasst wurden.

Kinder, bei denen kein RAST durchgeführt worden war, wurden keiner Gruppe zugeordnet. Unabhängig der zuvor genannten Gruppen bildeten die Kinder eine Subgruppe, bei denen bekannt war, ob eine Rauchexposition durch Tabak rauchen der Eltern vorlag oder nicht.

2.5.1 Auswertung

- RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test):

Dokumentiert wurde das spezifische IgE in U/ml mit dem reaktionsauslösenden Allergen sowie die jeweilige RAST-Klasse, die nach folgender Tabelle ermittelt wurde:

Spezifisches IgE (U/ml)	Beurteilung
<0,2	Klasse 0, Allergen-spezifisches IgE nicht messbar
0,2 - 0,7	Klasse I, Allergen-spezifisches IgE niedrig
0,7 - 3,5	Klasse II, Allergen-spezifisches IgE mittel
3,5 - 17,5	Klasse III, Allergen-spezifisches IgE hoch
17,5 - 50,0	Klasse IV, Allergen-spezifisches IgE sehr hoch
50,0 - 100,0	Klasse V, Allergen-spezifisches IgE sehr hoch
>100,0	Klasse VI, Allergen-spezifisches IgE sehr hoch

- Eosinophile Leukozyten:

Der relative Referenzbereich der eosinophilen Leukozyten liegt definitionsgemäß zwischen einem und vier Prozent. Das Vorliegen von über fünf Prozent Eosinophilen wurde als sicher pathologisch gewertet. Dokumentiert wurden die prozentuale Eosinophilen-Konzentration des jeweiligen Kindes sowie Minimum und Maximum, Median und Mittelwert der jeweiligen Gruppe.

- Immunglobulin E (IgE):

Der Referenzbereich des IgE ist altersabhängig und liegt im Alter von null bis 12 Monaten bei unter 7 U/ml und zwischen 12 – 24 Monaten bei unter 9 U/ml. Liegen erhöhte Werte bis 25 U/ml vor, ist eine Atopie unwahrscheinlich, bei Werten zwischen 25 – 100 U/ml besteht ein Graubereich, liegen die IgE-Werte über 100 U/ml, so ist eine Atopie sehr wahrscheinlich. Ein im Normbereich liegendes IgE schließt jedoch eine Atopie nicht sicher aus. Dokumentiert wurden der IgE-Wert in U/ml des jeweiligen Kindes sowie Minimum und Maximum, Median und Mittelwert der jeweiligen Gruppe.

- Atopische Dermatitis und Rauchexposition:

Dokumentiert wurde das Vorhandensein / Nichtvorhandensein einer atopischen Dermatitis bzw. einer Rauchexposition durch Tabak rauchen der Eltern.

2.6 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden mittels des Programms SPSS für Windows (SPSS Inc., Chicago Illinois USA) Version 11.0 und Microsoft Excel (Office 2000) ausgewertet. Als Lokalisationsmaß wurde der Median verwendet. Da wir von keiner Normalverteilung der Werte ausgehen konnten, verwendeten wir die nicht-parametrischen Mann-Whitney und Kruskal-Wallis-Teste zum Untergruppen-Vergleich. Wahrscheinlichkeits- (p) Werte < 0.05 galten als statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand aus 172 Kindern mit rezidivierend auftretenden obstruktiven Bronchitiden (mindestens zwei Episoden pro Jahr). Die Altersspanne lag hierbei zwischen drei und 24 Monaten mit dem Median bei 12 Monaten und dem arithmetischen Mittel bei 13,1 Monaten. Die Geschlechtsverteilung zeigte ein deutliches Überwiegen der männlichen Patienten; insgesamt wurden 115 männliche (66,9%) und 57 weibliche (33,1%) Teilnehmer untersucht.

Abhängig davon, ob ein RAST durchgeführt worden war oder nicht, wurden die Patienten in Gruppen unterteilt. Bei 64 Patienten wurde kein RAST durchgeführt (Daten siehe Anhang, Anlage 3), 108 Patienten wurden mittels RAST auf Allergien getestet. Von diesen zeigten 18 Kinder (16,7%) einen positiven Befund (RAST >0,2 U/ml; im Weiteren Gruppe C), bei 90 Kindern (83,3%) fiel das Ergebnis negativ aus. Letztere wurden hinsichtlich der Eosinophilen-Konzentration (Eos in %) wiederum in zwei Gruppen unterteilt: Gruppe A (Eos<5%; 78 Patienten (86,7%)), Gruppe B (Eos>5%; 12 Patienten (13,3%)), siehe Abb. 6.

Eine weitere Gruppe stellten Kinder mit atopischer Dermatitis dar, die bereits im Gesamtkollektiv bzw. in der jeweiligen Gruppe mit erfasst wurden. Insgesamt belief sich der Anteil auf 24 von 172 Patienten (14,0%).

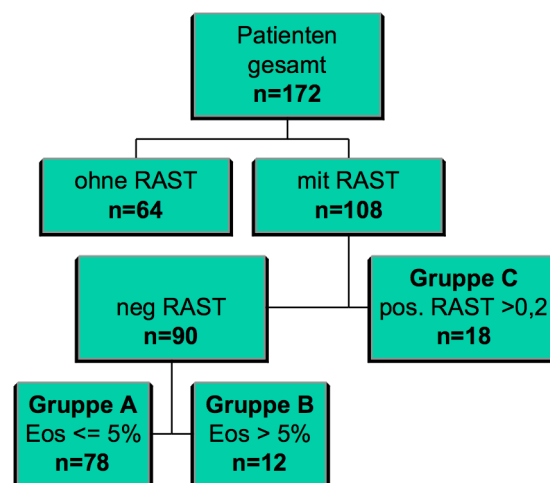


Abb. 6: Patientenkollektiv. Einteilung der Patienten in Gruppe A (RAST negativ, Eos<5%), Gruppe B (RAST negativ, Eos>5%) und Gruppe C (RAST positiv).

3.2 Bodyplethysmographie und Metacholin-Provokation

Eine Bodyplethysmographie sowie ein Provokationstest mit Metacholin wurde an 178 Patienten durchgeführt. Hiervon erwachten sechs Probanden vorzeitig, so dass ein vollständiger Datensatz von insgesamt 172 Patienten vorlag (Patientenkollektiv).

Jeweils für Gruppe A, B und C sowie separat für Kinder mit atopischer Dermatitis wurden der spezifische effektive Atemwegswiderstand (sReff) und die Sauerstoffsättigung (sO₂) vor und nach Untersuchung, sowie nach der Untersuchung eine eventuelle klinische Symptomatik und die kumulativ verabreichte Metacholin-Dosis erfasst.

3.2.1 Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff)

Der spezifische effektive Atemwegswiderstand (sReff) differierte bei den untersuchten Kindern Gruppen übergreifend vor und nach Metacholin-Provokation stark (Minimal- und Maximal-Werte sowie Mediane und Mittelwerte s. Anhang, Anlage 2, Tab. 1-4).

Von 172 untersuchten Kindern reagierten insgesamt 61 (35,5%) mit einem sReff-Anstieg von über 80%.

In Gruppe A zeigten nach Provokation insgesamt 25 Kinder (32,1%) einen sReff-Anstieg von über 80% mit einem Minimum von 80% und einem Maximum von 700% bei einem Median von 163,2% und einem Mittelwert von 199,4%, s. Anlage 2, Tab. 1.

In Gruppe B stieg der sReff-Wert bei sechs Kindern (50%) unter Provokation um über 80% an. Das Minimum lag hierbei bei 83%, das Maximum bei 296% mit einem Median von 131% und einem Mittelwert von 155,5%, s. Anlage 2, Tab. 2.

In Gruppe C zeigten wiederum sechs Kinder (33,3%) einen Anstieg des Atemwegswiderstandes um über 80% des Ausgangswertes, wobei das Minimum hier bei 100%, das Maximum bei 438% lag, der Median betrug 240,3%, das arithmetische Mittel 243,1%, s. Anlage 2, Tab. 3.

Ein sReff-Anstieg über 80% wurde bei neun der 24 Kinder mit atopischer Dermatitis (37,5%) nach Provokation beobachtet. Das Minimum hierbei lag bei 83,6%, das Maximum bei 655%, der Median bei 187,7% und der Mittelwert bei 258,1%, s. Anlage 2, Tab. 4.

3.2.2 Sauerstoffsättigung (sO₂)

Die Sauerstoffsättigung (sO₂) unter Metacholin-Provokation wurde nur von einem Teil der Kinder erfasst. In Gruppe A waren dies 53, in Gruppe B sieben und in Gruppe C 13 Kinder. Aus der Gruppe der atopischen Kinder wurde die O₂-Sättigung von 16 Patienten dokumentiert.

Nach Provokation zeigten einen Sättigungsabfall unter 95,0% sO₂ in Gruppe A sieben Kinder (13,2%), in Gruppe B ein Kind (14,3%) und in Gruppe C zwei Kinder (15,4%). Aus der Gruppe der atopischen Kinder fielen vier Patienten mit der Sauerstoffsättigung unter 95% sO₂ (25,0%). Ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90,0% sO₂ wurde insgesamt bei nur einem Kind der Gruppe A beobachtet, die Sättigung fiel hierbei auf 89,0% sO₂ ab.

3.2.3 Klinische Symptomatik

Als klinische Symptomatik wurden Husten und/oder Giemen definiert, die jeweils zu einem Abbruch der Metacholin-Provokation führten.

Insgesamt zeigten aus Gruppe A 20 Kinder (25,6%), aus Gruppe B und C jeweils zwei Kinder (16,7% und 11,1%) eine Symptomatik. Von den Patienten mit atopischer Dermatitis reagierten fünf Kinder symptomatisch auf das verabreichte Metacholin (20,8%).

3.2.4 Metacholin-Dosis

Die kumulativ verabreichte Metacholin-Dosis zeigte insgesamt eine Spannbreite von 76 µg bis 2393 µg Metacholin. Für die Auswertung wurden die Einzeldosen Metacholin in fünf Gruppen zusammengefasst: unter 200 µg, 200-500 µg, 500-800 µg sowie über 800 µg Metacholin (mit/ohne Reaktion), s. Tab. 1.

Tab. 1: Kumulative Metacholin-Dosis der Gruppen A, B, C sowie der Patienten mit atopischer Dermatitis (AD).
Werte sind aufgeführt als Mediane und Range / Anzahl und Prozent.

Gruppen	Kum. Metacholin-Dosis in ug (Mediane / Range)	Kumulative Metacholin-Dosis (Anzahl, Prozent)				
		<200 ug	200-500 ug	500-800 ug	>800 ug mit Reaktion	>800 ug ohne Reaktion
Gruppe A (n=78)	1266 (76-2070)	6 (7,7%)	5 (6,4%)	6 (7,7%)	13 (16,7%)	48 (61,5%)
Gruppe B (n=12)	1110 (264-2393)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	7 (58,3%)
Gruppe C (n=18)	1098 (83-2160)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)	3 (16,7%)	9 (50,0%)
AD Patienten (n=24)	1253 (82-2393)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	13 (54,2%)

Gruppen übergreifend zeigte die Mehrzahl der Kinder keine obstruktive Reaktion und tolerierte eine Dosis von über 800 ug Metacholin.

In Gruppe A waren dies 48 Kinder (61,5%), in Gruppe B sieben Kinder (58,3%) und in Gruppe C neun Kinder (50%). Von den Patienten mit atopischer Dermatitis konnten 13 Kinder dieser Kategorie zugeordnet werden (54,2%).

Eine sehr frühe Reaktion unter einer Dosis <200 ug zeigten in Gruppe A sechs Patienten (7,7%), in Gruppe B kein Patient (0,0%) und in Gruppe C ein Patient (5,6%). Die Gruppe der atopischen Kinder machte mit drei Patienten (12,5%) hier den größten Anteil aus.

Der Median der kumulativen Metacholin-Dosis betrug in Gruppe A 1266ug, in Gruppe B 1110 ug, in Gruppe C 1098 ug und in der Gruppe der atopischen Kinder 1253 ug.

3.3 Laborparameter

Die einzelnen Laborparameter (RAST, eosinophile Leukozyten, Immunglobulin E) wurden retrospektiv aus den vorhandenen Patientenakten ermittelt. Nicht bei jedem Kind des Kollektivs lagen vollständige Datensätze vor.

3.3.1 RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test)

Bei 64 Kindern des Patientenkollektivs wurde kein RAST durchgeführt, 108 Patienten wurden mittels RAST auf Allergien getestet. Von diesen zeigten 18 Kinder (16,7%) einen positiven Befund (RAST $>0,2$ U/ml), bei 90 Kindern (83,3%) fiel das Ergebnis negativ aus.

Mit absteigender Häufigkeit zeigten sich Reaktionen auf folgende Allergene:

Hühnereiweiß (40%), Milcheiweiß (23%), Sonstige (17%), Inhalationsantigene (10%), a-Lactalbumin (10%), , s. Abb. 7.

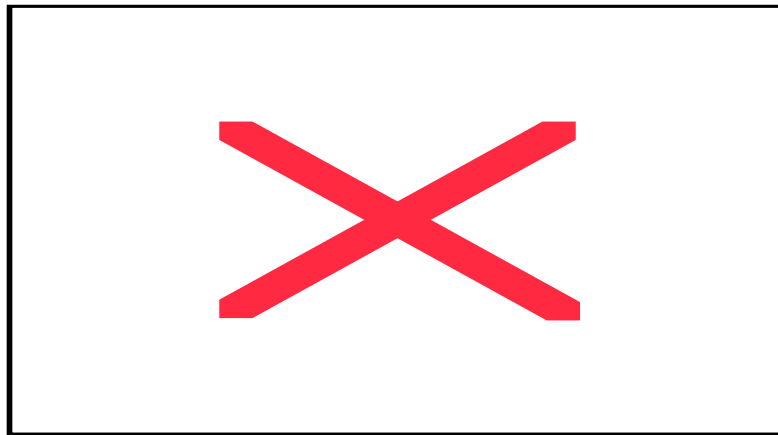


Abb. 7: Allergenprofil der RAST positiven Patienten.

3.3.2 Eosinophile Leukozyten (Eos)

Der relative Referenzbereich der eosinophilen Leukozyten liegt definitionsgemäß zwischen einem und vier Prozent. Das Vorliegen von über fünf Prozent Eosinophilen wurde demnach als sicher pathologisch gewertet.

Gemäß Definition der Gruppe lagen in Gruppe A die Eosinophilen unter 5,0%. Der Median betrug 2,3%, der Mittelwert 2,5%. Angaben lagen von allen 78 Kindern dieser Gruppe vor.

In Gruppe B wurden von 11 Kindern die eosinophilen Leukozyten hämatologisch bestimmt.

Bei einem Minimum von 5,2% und einem Maximum von 10,0% lag der Median bei 5,9% und das arithmetische Mittel bei 6,7%. In Gruppe C lagen von 14 Kindern Angaben zu Eosinophilen vor. Das Minimum lag hier bei 1,0%, das Maximum bei 31,3%, der Median betrug 4,4%, der Mittelwert 6,7%. Bei den Kindern mit atopischer Dermatitis existierten wiederum für die gesamte Gruppe Angaben zu Eosinophilen. Hier lag das Minimum bei 1,4%, das Maximum bei 31,3% mit einem Median von 4,3% und einem Mittelwert von 6,2%.

3.3.3 Immunglobulin E (IgE)

Der Referenzbereich des IgE ist altersabhängig und liegt im Alter zwischen null bis 12 Monaten bei <7 U/ml und zwischen 12 – 24 Monaten bei <9 U/ml.

Liegen erhöhte Werte bis 25 U/ml vor, ist eine Atopie unwahrscheinlich, bei Werten zwischen 25 – 100 U/ml besteht ein Graubereich, liegen die IgE-Werte über 100 U/ml, so ist eine Atopie sehr wahrscheinlich. Ein im Normbereich liegendes IgE schließt eine Atopie nicht aus.

In Gruppe A wurde bei 73 Kindern IgE bestimmt. Hierbei lag das IgE bei 53 Kindern unter 25 U/ml (72,6%), bei 16 Kindern bei 25-100 U/ml (21,9%) und bei vier Kindern bei über 100 U/ml (5,5%). Das Minimum betrug 1,0 U/ml, das Maximum 1000,0 U/ml, der Median lag bei 12,0 U/ml, das arithmetische Mittel bei 42,3 U/ml.

In Gruppe B wurde eine IgE-Bestimmung bei 10 Kindern durchgeführt. Hiervon zeigten sieben Kinder ein IgE von <25 U/ml (70%), ein Kind ein IgE von 25-100 U/ml (10%) und zwei Kinder ein IgE von über 100 U/ml (20%). Das Minimum lag hier bei 4,0 U/ml, das Maximum bei 318 U/ml, der Median betrug 13,0 U/ml, der Mittelwert 75,6 U/ml.

Gruppe C lieferte von 14 Kindern Ergebnisse einer IgE-Bestimmung. Ein IgE unter 25 U/ml zeigten fünf Kinder (35,7%), ein IgE zwischen 25-100 U/ml vier Kinder (28,6%) und ein IgE über 100 U/ml wiederum fünf Kinder (35,7%). Bei einem Minimum von 1,0 U/ml und einem Maximum von 1980,0 U/ml lag der Median bei 35,0 U/ml und der Mittelwert bei 345,1 U/ml.

Von den atopischen Kindern wurde bei 16 Patienten das IgE bestimmt. Davon wiesen neun ein IgE von unter 25 U/ml auf (56,3%), drei Kinder lagen zwischen 25-100 U/ml (18,8%) und vier Kinder über 100 U/ml (25%). Das Minimum betrug 6,0 U/ml, das Maximum 1412,0 U/ml bei einem Median von 17,0 U/ml und einem Mittelwert von 164,8 U/ml.

Die IgE-Werte der Gruppen A, B und C sind in Abb. 8 dargestellt.

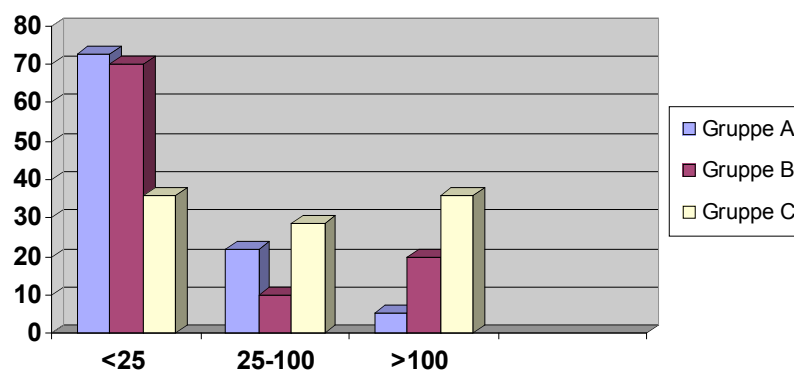


Abb. 8: IgE-Werte der Gruppen A, B und C in U/ml

3.4 Atopische Dermatitis

Retrospektiv wurde mit Hilfe der Patientenakten bei 24 Kindern des Patientenkollektivs eine atopische Dermatitis festgestellt.

Diese Kinder ließen sich wie folgt den entsprechenden Gruppen zuordnen:

In Gruppe A fanden sich sechs Kinder mit Atopie, was einem Prozentsatz von 7,69% entsprach, in Gruppe B fanden sich zwei Kinder (16,67%), und in Gruppe C bestand bei neun Kindern eine atopische Dermatitis (50%).

3.5 Rauchexposition

Unabhängig von den genannten Gruppierungen wurde der Einfluss einer Rauchexposition geprüft. Daten zur elterlichen Raucheranamnese konnten bei 138 (80,2%) Kindern erhoben werden. Diese ergaben, dass 36 (26,1%) Kinder einer Rauchexposition ausgesetzt waren, von 102 (73,9%) Kindern waren die Eltern Nichtraucher.

Nachfolgende Tabelle zeigt die Untersuchungsergebnisse der rauchexponierten und nicht rauchexponierten Kinder im Vergleich:

Tab. 2: Untersuchungsergebnisse rauchexponierter und nicht rauchexponierter Kinder im Vergleich.

Werte sind aufgeführt als Anzahl und Prozent.

	Rauchexponierte Kinder	Nicht rauchexponierte Kinder
Anzahl	n=36	n=102
SReff-Anstieg >80%	10 (27,8%)	34 (33,3)
sO₂-Abfall unter 95%	5 (19,2%)	10 (15,4%)
Klinische Symptomatik	4 (11,1%)	22 (21,6%)
Median der kumulativen Metacholin-Dosis	1192,5 ug	1231,9 ug
Durchgeführter RAST	n= 25	n= 70
RAST-Ergebnis negativ	n=16	n=62
RAST-Ergebnis positiv	9 (36,0%)	8 (11,4%)
Eosinophile Leukozyten gemessen	n= 30	n= 81
Eosinophile Leukozyten > 5%	6 (20,0%)	13 (16,1%)
Immunglobulin E (IgE) gemessen	n= 25	n= 69
IgE < 25 U/ml	16 (64,0%)	47 (68,1%)
IgE 25 – 100 U/ml	6 (24,0%)	14 (20,3%)
IgE > 100 U/ml	3 (12,0%)	8 (11,6%)
Atopische Dermatitis vorhanden	8 (22,2%)	14 (13,7%)

Bezüglich einer BHR fanden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden Gruppen, rauchexponierte Kinder zeigten jedoch deutlich häufiger Anzeichen einer Allergie.

4 Diskussion

Asthma bronchiale stellt die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar.

Um einer Chronifizierung und irreversiblen Veränderungen der Lungenfunktion entgegen zu wirken und eine gezielte, frühzeitige Therapie einleiten zu können, ist es wichtig, Kinder mit erhöhtem Risiko möglichst früh zu identifizieren und von Kindern mit vorübergehender Symptomatik aufgrund „kleiner Atemwege“ abzugrenzen. Hierbei gewinnt neben der allergologischen Diagnostik die Lungenfunktionsanalyse mit Messung der BHR auch im Säuglings- und Kleinkindesalter zunehmende Bedeutung.

Unterschiedlichste Verfahren zur Ermittlung einer BHR konnten sich in den vergangenen Jahren in der Praxis bewähren. Für die Lungenfunktionsprüfung stehen vielfältige Methoden wie beispielsweise die Bodyplethysmographie, die Single- oder Double-Occlusion-Technik, die Impuls-Oscillometrie oder die Thoraxkompressionsmethode (Squeeze-Technik) zur Verfügung. Alle Methoden erfolgen nichtinvasiv und setzen bei Säuglingen und Kleinkindern eine Sedierung voraus. Während die Bodyplethysmographie und die Double-Occlusion-Technik einen größeren technischen Aufwand erfordern, sind die übrigen Verfahren relativ schnell und einfach durchzuführen. Als Vorteil der Bodyplethysmographie gelten jedoch sehr genaue Messwerte und eine bessere Reproduzierbarkeit verglichen mit der Impuls-Oscillometrie oder der Single-Occlusion-Technik. Die Squeeze-Technik konnte sich ebenfalls in der Routine-Diagnostik als gutes und sicheres Verfahren bewähren, zeigt jedoch eine relativ hohe intraindividuelle Variationsbreite der erhobenen Messdaten und damit eine schlechtere Reproduzierbarkeit als die Vergleichsmethoden (Stocks 1999, Modl et al. 1998).

Während im Erwachsenen- und Schulkindalter für die Provokation selber unter anderem Metacholin, Histamin, Adenosin 5-Monophosphat, Kaltluft oder Belastungstests zum Einsatz kommen, hat sich im Säuglings- und Kleinkindesalter insbesondere die Metacholin-Provokation als gute, verträgliche und sichere Methode etablieren können (Bez et al. 2003, Avital et al. 200, James et al. 1997).

Des weiteren bieten sich unterschiedliche Messparameter zur Erfassung einer BHR an. Während sich bei Erwachsenen und Schulkindern die Messung der Einsekundenkapazität (FEV1) als sensitiver und am besten reproduzierbarer Parameter bewährt hat, ist bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere im beschwerdefreien Intervall, aufgrund einer geringeren Sensitivität der FEV1 die Bestimmung des Atemwegswiderstandes (s_{Reff}) günstiger. In aktuellen Studien wurde die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks ebenfalls wiederholt als zuverlässiger, nichtinvasiver Marker zur Bestimmung einer BHR bei Säuglingen und Kleinkindern beschrieben (Wang et al. 2006, Loland et al. 2006). Die

Auskultation zur Ermittlung einer BHR im Rahmen von Provokations-Tests wird kontrovers diskutiert. Während Messa et al. (2007) sie als sichere und einfach durchzuführende Methode beschreiben, wird sie von Wilson et al. (1995) sogar als potentiell gefährlich eingestuft, da trotz einem Abfall der Sauerstoffsättigung auf mitunter 33% sO₂ der Auskultationsbefund häufig negativ ausfiel. Letztendlich kann die Auskultation zusätzlich zur Erfassung einer klinischen Symptomatik eingesetzt werden, sollte jedoch nicht alleiniger Maßstab bei der Diagnostik einer BHR sein. Die Notwendigkeit einer Berücksichtigung der Metacholin-Dosis zur Beurteilung des Untersuchungsergebnisses (PD20) in Form einer Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung ist unschwer nachzuvollziehen und wird bereits in den offiziellen Leitlinien für Metacholin-Provokationstests von 1999 empfohlen (Guidelines for metacholine and exercise challenge testing, 1999).

Insgesamt stehen diverse diagnostische Möglichkeiten zur Beurteilung der Lungenfunktion und einer BHR zur Verfügung. Um jedoch vergleichbare Ergebnisse auch an unterschiedlichen Zentren zu erzielen, ist es notwendig, in Zukunft feste Standards und genau definierte Normwerte festzulegen.

In der vorliegenden Arbeit wurde an einem großen Patientenkollektiv von 172 Säuglingen und Kleinkindern mittels Bodyplethysmographie und Metacholin-Provokation untersucht, wie häufig einer rezidivierend obstruktiven Symptomatik eine BHR zugrunde liegt, und ob Kinder mit Risikofaktoren für ein Asthma bronchiale Unterschiede in der Lungenfunktion oder in der Reaktion auf eine Metacholin-Provokation zeigen im Vergleich zu Kindern ohne vorbestehende Risikofaktoren.

4.1 Sicherheit und Anwendbarkeit

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei 48 der 172 untersuchten Kinder eine klinische Symptomatik in Form von Husten oder Giemen, 32 Kinder fielen mit der Sauerstoffsättigung unter 95% sO₂, ein Kind sogar unter 90% sO₂ ab. In allen Fällen handelte es sich um eine kurzfristige Episode, es folgte eine rasche, in der Regel spontane, in einem Fall durch Gabe eines inhalativen Bronchodilatators herbeigeführte Erholung.

Unsere Daten belegen die gute Sicherheit der Metacholin-Provokation bei Säuglingen und Kleinkindern. Besonders unter Beobachtung der Sauerstoffsättigung oder des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks gilt die Untersuchung als sicher, verträglich und effektiv (Wang et al. 2006). Auch Badier et al. (1999) demonstrierten in ihrer Studie die Sicherheit des Provokationstests unter Kontrolle der Sauerstoffsättigung, verwendeten jedoch als

bronchokonstriktorische Substanz das mit Metacholin vergleichbare Carbachol. Auch konnte Frau Bez aus unserer Arbeitsgruppe (Bez et al. 2003) an 78 Säuglingen und Kleinkindern mit rezidivierendem Giemen eine Metacholin-Provokation unter Kontrolle der Sauerstoffsättigung und des Atemwegswiderstandes durchführen. In 15 der 78 Fälle zeigte sich ein Abfall der Sauerstoffsättigung auf unter 90% sO₂. Dieser Abfall war kurzfristig und spontan oder durch Gabe eines Bronchodilatators rasch rückläufig.

Auch wenn unsere Untersuchungen zeigen, dass es sich bei der Baby-Bodyplethysmographie mit Metacholin-Provokation um eine sichere und gute Methode zur Beurteilung einer BHR handelt, stellt die Lungenfunktionsdiagnostik im Säuglings- und Kleinkindesalter ein aufwendiges Verfahren dar. Aufgrund mangelnder Kooperationsfähigkeit ist in der Regel eine Sedierung notwendig. Bei Manipulation am Kind, insbesondere bei Anwendung der Squeeze-Technik, kann es jedoch zum Erwachen und damit zwangsweise zu einem Abbruch der Untersuchung kommen. Des weiteren muss ein separater, ruhiger Raum zur Verfügung stehen, in dem durch Verschließen der Türen und Fenster eine Druckkonstanz aufrecht erhalten werden kann. Die Apparaturen selber sind meist sehr aufwendig und bedürfen einer speziellen Hard- und Software. Nicht zuletzt handelt es sich insgesamt um ein sehr zeitaufwendiges Verfahren, das im Vorhinein in den Klinikalltag eingeplant werden muss, und für dessen Durchführung in der Regel zwei Untersucher benötigt werden.

Bislang stellt die Babylungenfunktion somit keine Routineuntersuchungen dar und bleibt spezialisierten Zentren vorbehalten.

4.2 Bronchiale Hyperreagibilität

Die Metacholin-Provokation wurde als positiv im Sinne einer Hyperreagibilität gewertet, wenn das Kind unter Provokation einen Anstieg des Atemwegswiderstandes von mindestens 80 Prozent des Ausgangswertes, einen Abfall der Sauerstoffsättigung unter 95% sO₂ oder eine klinische Symptomatik in Form von Husten und / oder Giemen zeigte, bzw. wenn mehrere dieser Kriterien erfüllt wurden. Insgesamt reagierten 79 der 172 Kinder (45,9%) positiv, davon erfüllten 28 (16,3%) gleichzeitig mehr als ein Kriterium (sReff-Anstieg und klinische Symptomatik: 13 Kinder (7,6%), sReff-Anstieg und sO₂-Abfall: drei Kinder (1,7%), klinische Symptomatik und sO₂-Abfall: zwei Kinder (1,2%), alle drei Kriterien: zehn Kinder (5,8%)).

Neben der positiven Reaktion im Metacholin-Test muss jedoch gemäß den PD20-Leitlinien zur Schweregradeinteilung der BHR auch die Metacholindosis berücksichtigt werden. Die Leitlinien besagen, dass ab einer Gabe von 800 µg Metacholin keine BHR vorliegt trotz

eventuell positiver Reaktion des Kindes. Bei einer Dosis zwischen 500 ug und 800 ug inhaliertem Metacholin handelt es sich um eine geringgradige, bei einer Dosis zwischen 200 ug und 500 ug um eine leichtgradige BHR; erst bei einer Dosis unter 200 ug Metacholin spricht man von einer mittel- bis hochgradigen BHR. Unter Berücksichtigung der PD20-Leitlinien konnte demnach bei 10 der 172 Kinder (5,8%) mit rezidivierend obstruktiver Symptomatik eine geringgradige, bei 13 Kindern (7,6%) eine leichtgradige und bei 11 Kindern (6,4%) eine mittel- bis schwergradige BHR festgestellt werden. Demnach lag nur bei einem geringen Anteil (14,0%) der untersuchten Säuglinge und Kleinkinder mit rezidivierend obstruktiver Symptomatik eine zumindest leicht- bis schwergradige BHR zugrunde.

Angesichts der bisherigen Datenlage ist dies ein überraschendes Ergebnis, da sogar bei Untersuchungen an gesunden Kindern, die im Alter zwischen sechs Monaten und vier Jahren eine Metacholin-Provokation erhielten, der Anteil der hyperreagiblen Kinder mit 31,3% (5/16) deutlich über dem von uns ermittelten Anteil lag (de Mir Messa et al. 2007).

Betrachtet man Untersuchungen an Kindern mit chronisch obstruktiver Symptomatik, Husten, Giemen oder anderen bronchialen Vorerkrankungen, so erhöht sich der Anteil hyperreagibler Kinder nochmals um ein Vielfaches. Beispielsweise in einer Studie an 18 Kindern mit postinfektiöser Bronchitis obliterans (BO), 23 Kindern mit Asthma bronchiale und 20 gesunden Kindern zeigten 88,9% der Kinder mit BO sowie 100% der Kinder mit Asthma bronchiale eine BHR unter Metacholin-Provokation (Kim et al. 2006). Bis zu einer Dosis von maximal 800 ug Metacholin wurde eine Reaktion als positiv gewertet. Eine weitere Studie der selben Arbeitsgruppe zeigte ähnliche Ergebnisse. Hierbei erfolgte eine Provokation an 56 Kindern mit rezidivierendem Giemen und Atopie sowie an 37 Kindern mit rezidivierendem Giemen ohne Atopie. Eine positive Reaktion zeigten 89,3% der atopischen Kinder sowie 83,8% der Nichtatopiker (Kim et al. 2007). Auch aktuelle Ergebnisse aus Lateinamerika demonstrieren den hohen Anteil hyperreagibler Kinder. Hierzu wurden 100 Kinder mit rezidivierendem Giemen innerhalb der letzten 12 Monate sowie 100 Kinder ohne rezidivierendes Giemen mittels Spirometrie und Metacholin-Provokation untersucht. Positiv reagierten 71,6% der Kinder mit Symptomatik und 52,6% der Kinder ohne Symptomatik (Mallol et al. 2008). Bereits 20 Jahre zuvor kamen Adinoff et al. zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen. Es handelte sich hierbei um eine Studie an 24 Kleinkindern im Alter zwischen 12 Monaten und 5,8 Jahren mit rezidivierend respiratorischer Symptomatik, von denen 75% eine positive Reaktion unter einer Metacholin-Provokation zeigten (Adinoff et al. 1988).

Selbst bei akustischen bronchialen Provokations-Tests, die eine Hyperreagibilität nur anhand von Giemen diagnostizieren, wurde bei 71,4% der untersuchten Kinder mit chronischem Husten eine BHR festgestellt (Bentur et al. 2004).

Allein die Untersuchungen von Futrakul et al. und Nikolajev et al. ergaben einen geringeren Anteil hyperreagibler Kinder. Während bei Futrakul et al. 38,7% der 106 untersuchten Kinder mit rezidivierendem Giemen hyperreagibel waren, betrug der Anteil bei Nikolajev et al. sogar nur 15% (Futrakul et al. 2005 ; Nikolajev et al. 2002).

Allerdings muss hierbei beachtet werden, dass es sich bei den Untersuchungen von Nikolajev et al. um ausschließlich gesunde Kinder handelte; bei Futrakul et al. wurde zur Bestimmung der BHR kein Provokations-Test durchgeführt, die Kinder wurden lediglich vor und nach einer Vernebelung mit Salbutamol spirometrisch untersucht.

Letztendlich ist ein präziser Vergleich zwischen den Untersuchungsergebnissen nur bedingt möglich, da sowohl das Patientenkollektiv als auch die Metacholinapplikation sowie die Auswertungskriterien in den einzelnen Studien teilweise deutlich von einander abweichen. Weiterhin muss bei allen Ergebnissen zusätzlich beachtet werden, dass sehr kleine Kinder relativ zu ihrer Körpergröße eine deutlich höhere Metacholin-Dosis inhalieren als größere Kinder ihres Alters, da die Dosierung alters- jedoch nicht größen-bezogen verabreicht wird (Le Souef 1992). Dies könnte den hohen Anteil hyperreagibler Kleinkinder und Säuglinge in einzelnen Untersuchungen ergänzend begründen.

Erstaunlicherweise finden sich in der Literatur insgesamt nur wenige Arbeiten, die eine Metacholin-Provokation bei Säuglingen und Kleinkindern durchführten (Bentur et al. 2004; de Mir Messa et al. 2007; Adinoff et al. 1988; etc.), in der Regel handelt es sich um Untersuchungen an Vorschul- und Schulkindern bzw. um Longitudinalstudien bis ins junge Erwachsenenalter.

4.2.1 Risikofaktoren für die Entstehung eines Asthma bronchiale und deren Einfluss auf eine bronchiale Hyperreagibilität

Verschiedene Risikofaktoren für die Entstehung eines Asthma bronchiale werden in der Literatur diskutiert, einige davon sind bereits seit Jahren anerkannt. Gesichert ist der Zusammenhang zwischen allergischem Asthma bronchiale und einer familiären Disposition, einer bestehenden Atopie, einer vermehrten Allergen-, Passivrauch- und Infekt-Exposition sowie einer veränderten Innenraumbelüftung (Zielen et al. 2002, v. Mutius 1999, Futrakul et al. 2005). Auch scheinen erhöhte Nabelschnur-IgE-Werte, Ernährung, Luftschadstoffe und genetische Faktoren ebenso wie eine Hausstaubmilben-Exposition, ein erhöhtes Gesamt-IgE und der Nachweis von IgE gegen Hühnerei im Alter von 12 Monaten eine Rolle für die Entwicklung eines Asthma bronchiale zu spielen (v. Mutius 1999, Nickel et al. 1997). Eine

aktuelle Studie zeigte weiterhin, dass Frühgeburtlichkeit zwar mit einem normalen Lungenvolumen, gleichzeitig aber auch mit einer anhaltenden Lungenfunktionsminderung einhergeht, was ebenfalls die Entstehung chronisch pulmonaler Erkrankungen begünstigen könnte (Friedrich et al. 2007). Im Gegensatz zu den genannten Risikofaktoren scheint ein anthroposophischer Lebensstil eher protektiv in Bezug auf die Entwicklung eines Asthma bronchiale zu wirken. Anthroposophische Familien zeichnen sich durch eine höhere Kinderzahl, Ernährung mit in Milchsäure fermentierten Gemüsen, die lebende Lactobazillen enthalten, signifikant seltenere Antibiotika- und Antipyretikaeinnahmen sowie durch die Ablehnung einer Masernimpfung und damit häufiger durchgemachte Maserninfektionen aus (Zielen et al. 2002, Alm et al. 1999).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwiefern die anerkannten Risikofaktoren für ein Asthma bronchiale: Atopie, Allergie (erhöhte eosinophile Leukozyten, erhöhte IgE-Werte, positiver RAST) und Passivrauch-Exposition Einfluss auf eine BHR haben. Hierzu wurden die Untersuchungsergebnisse der Bodyplethysmographie und der Metacholin-Provokation von Kindern mit Risikofaktoren den Ergebnissen von Kindern ohne Risikofaktoren gegenüber gestellt. Während sich in Bezug auf den Atemwegswiderstand und eine klinische Symptomatik keine Unterschiede zwischen den Gruppen feststellen ließen, zeigten Kinder mit atopischer Dermatitis unter Metacholin-Provokation deutlich häufiger einen Abfall der Sauerstoffsättigung unter 95% sO₂ als Kinder ohne Atopie. Ebenso zeigten sich Unterschiede bezüglich der verabreichten Metacholin-Dosis. Kinder mit atopischer Dermatitis reagierten häufiger bei einer kumulativen Metacholin-Dosis unter 200 µg als Kinder ohne Atopie. Der Median der kumulativen Metacholin-Dosis lag bei den Atopikern jedoch im Mittelfeld. Umgekehrt verhielt es sich bei Kindern mit erhöhter Eosinophilen-Konzentration; bei ihnen lag der Median der verabreichten Metacholin-Dosis unterhalb des Wertes der Vergleichsgruppen, ein Zusammenhang zwischen einer frühen Reaktion (kumulative Metacholin-Dosis <200 µg) und einer erhöhten Eosinophilen-Konzentration ließ sich jedoch nicht beobachten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Kindern mit Atopie zwar häufiger eine hochgradige Hyperreagibilität vorlag als in den Vergleichsgruppen, letztendlich zeigten jedoch nur 8,3% der Atopiker eine leichtgradige und 12,5% eine mittel- bis hochgradige Hyperreagibilität. Dies bedeutet, dass rund 80% der atopischen Säuglinge und Kleinkinder nicht oder allenfalls geringgradig hyperreagibel waren.

Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit einer Studie von Kono et al.. Dieser untersuchte den Zusammenhang zwischen einer BHR und dem Gesamt-IgE-Serumspiegel als Atopie-Zeichen bei 201 asthmatischen Kindern im Alter zwischen 1 und 16 Jahren. Die

Kinder wurden altersabhängig in drei Gruppen eingeteilt: 1 bis 4 Jahre, 5 bis 10 Jahre und 11 bis 16 Jahre. Während in der ersten Gruppe kein Zusammenhang zwischen einer BHR und einem erhöhten IgE-Spiegel bestand, wurde ein signifikanter Zusammenhang in den Vergleichsgruppen festgestellt (Kono et al. 2001).

Dass eine bestehende Atopie bei Kindern noch nicht unmittelbar mit einer BHR einhergeht, ist ein teilweise überraschendes Ergebnis unserer Arbeit. Es zeigt aber, dass die BHR erst mit einer gewissen Zeitkinetik in Abhängigkeit von der chronischen Allergenexposition entsteht. Dies belegt auch die Untersuchung von Illi et al. an deutschen Kindern (Illi et al. 2006). Illi et al. konnten zeigen, dass nicht atopische Kinder ihr frühkindliches Asthma verlieren, wohingegen bereits früh ganzjährig sensibilisierte Kinder als Jugendliche ein Asthma aufweisen.

4.2.2 Passivrauch-Exposition und deren Einfluss auf eine bronchiale Hyperreagibilität

Ebenso wie eine Atopie oder eine Allergie gilt die Passivrauch-Exposition als Risikofaktor für die Entstehung eines Asthma bronchiale.

Daten zur elterlichen Raucheranamnese konnten bei 138 Kindern erhoben werden, 36 dieser Kinder waren einer Rauchexposition ausgesetzt, bei 102 Kindern waren die Eltern Nichtraucher. Insgesamt ließen sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der BHR zwischen Kindern mit Passivrauch-Exposition und ohne Rauchexposition feststellen.

Zu dem selben Ergebnis kam eine Arbeitsgruppe aus den USA, die an 76 Kindern mittels Thorax-Kompressions-Methode und Metacholin-Provokation untersuchte, in wie weit eine Passivrauch-Exposition mit einer BHR bzw. einer verminderten Lungenfunktion assoziiert ist. Sie kam zu dem Schluss, dass eine Rauchexposition zwar mit einer verminderten Lungenfunktion, nicht aber mit einer gesteigerten BHR einhergeht (Tepper et al. 2005).

Ähnliche Ergebnisse erzielten Hyvärinen et al. in einer aktuellen Studie. Hierzu wurden 81 Kinder, die aufgrund einer Bronchiolitis hospitalisiert waren, mittels Spirometrie und Metacholin-Provokation untersucht, Fragebögen komplettierten die Ergebnisse. Es stellte sich heraus, dass elterliches Rauchen zwar mit einer anamnестischen BHR in Zusammenhang steht, diese ließ sich jedoch durch eine Metacholin-Provokation nicht objektivieren (Hyvärinen et al. 2007). Weiterhin handelte es sich hierbei um mütterliches Rauchen während der Schwangerschaft und nicht um eine postnatale Passivrauch-Exposition des Kindes. Diese Unterscheidung ist jedoch von Bedeutung, was auch Goksör et al. in einer Studie belegen können. Hierzu wurden 101 Kinder mit rezidivierendem Giemen im Alter von bis zu zwei Jahren untersucht, ein Follow up erfolgte im Alter zwischen 17 und 20 Jahren.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass sowohl prae- als auch postnatales Rauchen der Mutter bzw. der Eltern zu einem erhöhten Risiko des Kindes führte, im frühen Erwachsenenalter an Asthma bronchiale zu erkranken. Während prae-natales Rauchen der Mutter weiterhin mit einer erhöhten BHR des Kindes einherging, erhöhte eine postnatale Rauchexposition das Risiko des aktiven Rauchens im frühen Erwachsenenalter, nicht aber das Auftreten einer BHR (Goksör et al. 2007). Zu einem anderen Ergebnis kam Goksör ein Jahr zuvor noch, wo er Untersuchungen an dem selben Patientenkollektiv durchführte, jedoch zwischen prae- und postnataler Rauchbelastung noch nicht unterschied, und somit zu dem Schluss kam, dass eine frühe Passivrauchexposition des Kindes zum vermehrten aktiven Rauchen führt, gleichzeitig jedoch eine erhöhte BHR verursacht (Goksör et al. 2006). Doch auch Futrakul et al. zeigten an 106 untersuchten Kindern, dass eine Passivrauch-Exposition ein signifikantes Risiko für die Entwicklung einer BHR darstellt (Futrakul et al. 2005). Allerdings wurde hierbei keine Metacholin-Provokation zur Ermittlung der BHR durchgeführt, Daten wurden lediglich vor und nach einer Salbutamol-Vernebelung erhoben.

Zusammenfassend lieferte die vorliegende Arbeit folgende Ergebnisse:

Bei Kindern im Alter zwischen drei und 24 Monaten gehen rezidivierend obstruktive Bronchitiden überwiegend nicht mit einer erhöhten Hyperreagibilität einher, weitere Faktoren spielen hierfür eine Rolle. Eine bestehende Atopie geht nur in rund 20% der Fälle mit einer Hyperreagibilität einher, dennoch kann ein gehäuftes Auftreten in Bezug auf nicht atopische Kinder festgestellt werden. Eine Passivrauch-Exposition bei Kindern im Alter zwischen drei und 24 Monaten führt zu keiner erhöhten BHR, ob und in wie fern sie jedoch Auswirkungen in den Folgejahren zeigt, lässt sich an Hand unserer Studie nicht evaluieren.

Säuglinge ohne wesentliche BHR entwickeln vermutlich kein Asthma bronchiale und der Einsatz von inhalativen Corticosteroiden sollte kritisch hinterfragt werden. Da inhalative Steroide auch bei korrekter Dosierung zu einer Wachstumsverzögerung führen, und da sich die obstruktiven Beschwerden bei etwa 60 bis 70 Prozent der symptomatischen Säuglinge und Kleinkinder auch ohne antientzündliche Therapie auswachsen, ist es natürlich sinnvoll, eine vorübergehende Symptomatik von einer persistierenden möglichst früh zu unterscheiden, und nur letztere gezielt medikamentös zu therapieren. Welcher Stellenwert in diesem Zusammenhang der Ermittlung der BHR zukommt, wird kontrovers diskutiert.

Saga et al. (2001) führten hierzu eine 10-Jahres-follow-up-Studie an 40 Kindern mit Bronchiolitis, 48 Kindern mit obstruktiver Bronchitis und 40 Kindern mit Asthma bronchiale sowie einer Kontrollgruppe mit 27 Kindern ohne chronisch pulmonale Erkrankung durch. Es zeigte sich die Tendenz, dass Kinder mit klinisch diagnostizierter Bronchiolitis oder

obstruktiver Bronchitis mit Nachweis einer BHR im Kindesalter später ein manifestes Asthma bronchiale entwickeln, und dass eine erhöhte BHR im Anschluss an eine obstruktive Atemwegserkrankung Vorläufer für die Entwicklung eines Asthma bronchiale sein könnte.

Weitere Studien zeigten, dass bei Provokations-Tests die verabreichte Metacholin-Dosis und eine damit zusammenhängende bronchiale Reaktion umgekehrt mit der Schwere eines Asthma bronchiale bei Kindern korrelieren und prädiktiv für die Entwicklung eines Asthmas sein könnten (Avital et al. 1991, Wang 2006). Eine Sechs-Jahres-Follow-up-Studie beschrieb sogar einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer BHR im Säuglings- und Kleinkindesalter und der Entwicklung eines Asthma bronchiale bis zum Erreichen des Schulalters (Palmer et al. 2001). Mochizuki et al. (2000) führten eine Metacholin-Provokation bei Kindern vor und nach der Diagnose eines Asthma bronchiale durch. Hierbei zeigte sich im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Studien, dass bei den meisten Kindern eine BHR erst nach der klinischen Manifestation eines Asthmas nachgewiesen werden konnte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Pöysä et al. (1992). Sie ermittelten für die Metacholin-Provokation zwar eine Sensitivität von 75 Prozent und eine Spezifität von 97 Prozent, gleichzeitig aber auch einen prädiktiven Wert von nur 25 Prozent und kamen zu dem Schluss, dass die Metacholin-Provokation zwar für die Diagnose eines klinischen Asthma bronchiale nützlich, jedoch für epidemiologische Studien ungeeignet sei.

In der vorliegenden Arbeit kann aufgrund des Studienprofils keine Aussage bezüglich des prädiktiven Wertes einer BHR im Säuglings- und Kleinkindesalter bezogen auf die Entwicklung eines Asthma bronchiale getroffen werden.

Dennoch stellt die BHR einen wichtigen Pathomechanismus des Asthma bronchiale dar und ist wesentlicher Bestandteil seiner Diagnostik. Es ist jedoch weiterhin unklar, ob die BHR Voraussetzung oder Folge einer chronisch obstruktiven Erkrankung ist, was in weiteren Studien erörtert werden müsste. Auffallend bei unseren Ergebnissen ist, dass nur bei einem geringen Anteil des Patientenkollektivs (14,0%) eine ernstzunehmende BHR nachgewiesen werden konnte, obwohl es sich ausschließlich um Kinder mit obstruktiven Episoden in der Vergangenheit handelte, was eher für eine BHR als Folge einer chronisch obstruktiven Symptomatik sprechen würde. Des weiteren zeigten Kinder mit vorbestehenden Risikofaktoren für die Entwicklung eines Asthma bronchiale in Bezug auf Kinder ohne Risikofaktoren keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der BHR, allenfalls Kinder mit Atopie waren häufiger betroffen als das Vergleichskollektiv.

Sicherlich stellt die Ermittlung der BHR dennoch eine nützliche ergänzende Maßnahme dar, wenn bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Bronchitiden weitere Faktoren wie eine positive Familienanamnese oder eine bestehende Atopie oder Allergie die Verdachtsdiagnose eines Asthma bronchiale unterstützen. Zeigt sich bei diesen Kindern eine mittel- bis

hochgradige BHR bereits im Säuglings- oder Kleinkindesalter, so ist ein Fortbestehen der Symptomatik und die Entwicklung eines manifesten Asthma bronchiale wahrscheinlich und eine frühzeitige medikamentöse Intervention mit Sicherheit sinnvoll.

5 Zusammenfassung

Asthma bronchiale ist eine obstruktive Lungenerkrankung, die mit einer Hyperreagibilität der Atemwege verbunden ist, ausgelöst durch eine Vielzahl von Stimuli. Es stellt die häufigste chronische Erkrankung im Kindesalter dar, ist jedoch bei Säuglingen und Kleinkindern nur schwer zu diagnostizieren. In diesem Alter stellen sehr häufig rezidivierende, teilweise durch (Virus-) Infekte ausgelöste obstruktive Bronchitiden die ersten Symptome eines Asthma bronchiale dar. In der vorliegenden Arbeit wurde an einem Patientenkollektiv von 172 Säuglingen und Kleinkindern (m:w = 115:57; Alter in Monaten = 13,1+/-11) mittels Bodyplethysmographie und Metacholin-Provokation untersucht, wie häufig einer rezidivierend obstruktiven Symptomatik eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) zugrunde liegt, und ob Kinder mit Risikofaktoren für ein Asthma bronchiale Unterschiede in der Lungenfunktion oder in der Reaktion auf eine Metacholin-Provokation zeigen im Vergleich zu Kindern ohne vorbestehende Risikofaktoren. Als Risikofaktoren galten Atopie, Allergie (erhöhte eosinophile Leukozyten, erhöhte IgE-Werte, positiver RAST) sowie eine Passivrauch-Exposition durch Tabakrauch der Eltern, die anhand eines Fragebogens ermittelt wurden.

Insgesamt reagierten 26 der 108 Kinder mit RAST (24,1%) leicht- bis hochgradig, aber nur 14 der 108 Kinder (13,0%) mittel- bis hochgradig hyperreagibel, wobei ein Anstieg des Atemwegswiderstandes von mindestens 80% des Ausgangswertes, ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 95% sO₂ oder eine klinische Symptomatik in Form von Husten und / oder Giemen, bzw. die Erfüllung mehrerer Kriterien als positive Reaktion gewertet wurde, gemäß den PD20-Leitlinien abhängig von der verabreichten Metacholin-Dosis.

Hierbei zeigten Kinder mit atopischer Dermatitis tendenziell häufiger eine mittel- bis hochgradige BHR als das Vergleichskollektiv (mittel- bis hochgradige BHR: Kinder ohne Risikofaktoren= 14,1%; Kinder mit Atopie= 20,8%). Weitere Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren für ein Asthma bronchiale und eine BHR konnten nicht festgestellt werden. Auch fand sich zwischen Tabakrauch-Exposition (exponierte Kinder: n=36; nicht exponierte Kinder: n=102) und der BHR keine Beziehung.

Unsere Untersuchungen belegen, dass eine mittel- bis hochgradige Hyperreagibilität im Sinne eines Asthmasyndroms nur bei einem geringen Anteil (13,0%) der Kinder mit obstruktiven Bronchitiden nachweisbar ist. Entsprechend kritisch sollte der Einsatz von inhalativen Steroiden bei Kindern mit obstruktiven Zeichen gestellt werden.

6 Literaturverzeichnis

- Adinoff AD, Schlosberg RT, Strunk RC. Methacholine inhalation challenge in young children: results of testing and follow-up. *Ann Allergy*. 1988; 61 (4): 282-286.
- Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposopic lifestyle. *Lancet*. 1999; 353: 1485-1488.
- Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax*. 1992; 47(7): 537-542.
- Avital A, Noviski N, Bar-Yishay E, Springer C, Levy M, Godfrey S. Nonspecific bronchial reactivity in asthmatic children depends on severity but not on age. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144 (1): 36-38.
- Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine and adenosine 5-monophosphate challenges in children with asthma: Relation to severity of the disease. *Paed Pulm*. 2000; 30 (3): 207-214.
- Badier M, Guillot C, Dubus JC. Bronchial challenge with carbachol in 3-6-year-old children: bodyplethysmography assessments. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 27 (2): 117-123.
- Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasanin J, Berger I, Elias N, Gavriely N. Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up. *Chest*. 2004; 126 (4): 1060-1065.
- Bez C, Sach G, Jarisch A, Rosewich M, Reichenbach J, Zielen S. Safety and tolerability of metacholine challenge in infants with recurrent wheeze. *J Asthma*. 2003; 40 (7): 795-802.
- De Mir Messa I, Moreno Galdò A, Cobos Barroso N, Linàn Cortès S, Gartner S, Vizmanos Lamette G. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine assessed by means of tracheal auscultation of healthy children aged under 4 years. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 (3): 156-160.

Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, Rufin P, Brouard JJ, De Blic J, Scheinmann P. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1382-1386.

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). Weißbuch Allergie in Deutschland. 2004.

Eder W, Oberfeld G, Öhler L, Huttegger I, Riedler J. Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. *Salzburger Arzt* 1999: State of the art.

Friedrich L, Pitrez PMC, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth rate of lung Function in healthy preterm infants. *AJRCCM Articles in Press*. Published on September 20, 2007 as doi:10.1164/rccm.200703-4760C.

Futrakul S, Deerojanawong J, Prapphal N. Risk factors of bronchial hyperresponsiveness in children with wheezing-associated respiratory infection. *Paed Pulmonol*. 2005; 40 (1): 81-87.

Götz M, Infektionen der Atemwege: Respiratorische Infektion und Asthma. *CliniCum* 2005 (02).

Goksör E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? *Acta Paediatr*. 2006; 95 (4): 471-478.

Goksör E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*. 2007; 96 (7): 1030-1035.

Guidelines for metacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2000; 161 (1): 309-329.

Herrmann-Kunz E. Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland. *Gesundheitswesen*. 1999; 61 (Sonderheft 2): 100-105.

Herrmann-Kunz E. Heuschnupfenprävalenz in Deutschland - Ost-West-Vergleich und zeitlicher Trend. *Gesundheitswesen*. 1999a; 61 (Sonderheft 2): 94-99.

- Howard TD, Postma DS, Jongepier H, Moore WC, Koppelman GH, Zheng SL, Xu J, Bleecker ER, Meyers DA. Association of a disintegrin and metalloprotease 33 (ADAM33) gene with asthma in ethnically diverse populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 717-22.
- Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalisation for bronchiolitis. *Acta paediatr.* 2007; 96 (10): 1464-1469.
- Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006; 368 (9537): 763-770.
- ISAAC (International Study of Asthma and Allergies). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) steering committee. *Lancet.* 1998; 351(9111): 1225-1232.
- James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. *Respirology.* 1997; 2: 97-105.
- Kim DK, Yoo Y, Yu J, Choi SH, Koh YY. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate (AMP) in young children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (1): 56-61.
- Kim DK, Choi SH, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Bronchial responsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate in atopic and non-atopic preschool children with recurrent wheezing. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37 (1): 15-21.
- Kono M, Mochizuki H, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Age-dependent relationship between bronchial hyperresponsiveness to methacholine and total serum IgE level in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87 (1): 33-38.
- Kurth BM. Symposium zur Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz. 2006; 49(10): 1050-1058.

- Le Souef PN. Validity of methods used to test airway responsiveness in children. *Lancet*. 1992; 339 (8804): 1282-1284.
- Liebke C, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann E. Präventive Monotherapie mit Montelukast versus DNCG bei Kindern mit leichtem Asthma bronchiale. *Pneumologie*. 2001; 55: 231-237.
- Liu AH, Spahn JD, Leung DYM. Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Edt.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2004; W. B. Saunders: Philadelphia: 760-774.
- Loland L, Buchwald FF, Brydensholt Halkjaer L, Anhoj J, Hall GL, Persson T, Krause TG, Bisgaard H. Sensitivity of bronchial responsiveness measurements in young infants. *CHEST*. 2006; 129: 669-675.
- Mallol J, Castro-Rodriguez JA, Cortez E, Aguirre V, Aguilar P, Barrueto L. Heightened bronchial hyperresponsiveness in the absence of heightened atopy in children with current wheezing and low income status. *Thorax*. 2008; 63 (2): 167-177.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med*. 1995; 332: 133-38.
- Messa I, Galdo AM, Barroso NC, Cortès SL, Gartner S, Lamotte GV. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine assessed by means of tracheal auscultation of healthy children aged under 4 years. *Archivos de Bronconeumologia*. 2007; 43 (3): 156-160.
- Mochizuki H, Shigeta M, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Bronchial hyperresponsiveness before and after the diagnosis of bronchial asthma in children. *Pediatr*. 2000; 106: 1442-1446.
- Modl M, Eber E, Seifen D, Zach M. Lungenfunktionsdiagnostik im Säuglingsalter – Thoraxkompressionsmethoden. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*. 1998; 146 (11): 1026-1032.

- Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 613-617.
- Nikolajev K, Korppi M, Remes K, Länsimies E, Jokela V, Heinonen K. Determinants of bronchial responsiveness to methacholine at school age in twin pairs. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33 (3): 167-73.
- Oberbauer B, Nicolai T, von Mutius E. Asthma bronchiale im Kindesalter. Teil 1: Klinische Erscheinungsformen, Diagnostik und Grundregeln der Therapie. *Fortschr. Med.* 1993; 111(29): 457-460.
- Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Burton PR, Landau LI, Lesouef PN. Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function and respiratory symptoms by school age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (1): 37-42.
- Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.* 1999; 54: 268-272.
- Popp W, Wagner C, Merkle M, Reiser K, Kiss D, Zwick H. Allergische Rhinitis, Atembeschwerden und Asthma bronchiale in der Wiener Bevölkerung. *Wien Klin Wochenschr.* 1993; 105 (13): 377-81.
- Pöysä L, Pulkkinen A, Korppi M, Remes K, Juntunen-Backman K. Diet in infancy and bronchial hyperreactivity later in childhood. *Pediatr Pulmonol.* 1992; 13 (4): 215-221.
- Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, Group EC. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? *Allergy.* 2002; 57: 607-613.
- Saga R, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in wheezy infants. *Chest.* 2001; 119: 685-690.

- Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, Jeffery PK. Early detection of airway wall remodelling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 0: 200702-212 .
- Schommer R, Ewe G, Lohner K. Disease Management bei Asthmakranken Kindern. Steigerung der Lebensqualität. *Deutsch Ärztebl*. 2002; 99(25): A1374-A1336.
- Stein R, Holberg C, Morgan W, Wright A, Lombardi E, Taussig L, Martinez F. Peak flow variability, methycholine responsivness and atopy markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997; 52: 946-952.
- Stocks J. Lung function testing in infants. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 18: 14-20.
- Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, Wildhaber JH. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J*. 2005; 25: 289-294.
- Tepper RS, Williams-Nkomo T, Martinez T, Kisling J, Coates C, Daggy J. Parental smoking and airway reactivity in healthy infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171 (1): 78-82.
- UCB Institute of Allergy. European Allergy White Paper - Summary. UCB Institute of Allergy. Belgien 2004.
- Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. 2002; 418(6896): 426-30.
- Von Mutius E. Epidemiologie allergischer Erkrankungen im Kindesalter. *Pädiatr Allergol und Immunol*. 1999; 159-172.
- Wahn U, Wichmann HE. Spezialbericht Allergien. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Stuttgart 2000.

- Wang, Junying, Mochizuki, Hiroyuki, Muramatsu, Reiko, Arakawa, Hirokazu, Tokuyama, Kenichi, Morikawa, Akihiro. Evaluation of bronchial hyperresponsiveness by monitoring of transcutaneous oxygen tension and arterial oxygen saturation during methacholine challenge in asthmatic children. *J Asthma*. 2006; 43 (2): 145-149.
- Wang Y, Mochizuki H, Muramatsu R, Mizuno T, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Effect of aging on the relationship between asthma severity and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Asthma*. 2006; 43 (8): 607-612.
- WHO (World Health Organization). Asthma. Fact sheet No. 307. August 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/> (Stand: 07.02.2007).
- Wilson NM, Bridge P, Phagoo SB, Silverman M. The measurement of methacholine responsiveness in 5 year old children: three methods compared. *Eur Respir J*. 1995 ; 8: 364-370.
- Wissow LS, Gittelsohn AM, Szklo M, Starfield B, Mussman M.
Poverty, race and hospitalization for childhood asthma. *American Journal of Public Health* 1988; 78: 777-782.
- Wuthrich B. What is atopy? Condition, disease or a syndrome? *Curr Probl Dermatol*. 1999; 28: 1-8.
- Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology, and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999a; 83(5): 464-470.
- Zielen S, Kardos P. Aktion gesunde Lunge: Motto des 5. Deutschen Lungentages. Die „gesunde Lunge“ wird durch zwei Volkskrankheiten: Asthma und COPD zunehmend bedroht. *Hess Ärztebl*. 2002; 9: 507-510.
- Zielen S. Adam 33 Genetic variants, bronchial hyperreactivity and developing airways of infants with recurrent wheeze. *Outline Trials Application*. 2006.

7 Anhang

Anlage 1: Patientendaten

Abkürzungsverzeichnis:

SReff= spezifischer effektiver Atemwegswiderstand, sO₂= Sauerstoffsättigung,
 IgE= Immunglobulin E, Eos= eosinophile Leukozyten, RAST= Radio-Allergo-Sorbent-Test,
 RAST neg= negatives Ergebnis im Radio-Allergo-Sorbent-Test, AD= atopische Dermatitis,
 w= weiblich, m= männlich, ME= Milcheiweiss, HE= Hühnereiweiss, EG= Eigelb,
 β-LG= β-Lactoglobulin, α-LA= α-Lactalbumin, DP= Dermatophagoides pteron,
 DF= Dermatophagoides Farinae, Al= Alternaria, Li= Liesgras, WB= Warzenbirke,
 EN= Erdnuss, KE= Katzenepithelien

Kind	14	15	17	18	19	25	26	27
Name	P.D.	R. B.	H. I.	RA.G.	K. O.	W. L.	H. J.	K. L.
Alter (in Monaten)	6	14	7	17	7	10	21	22
Geschlecht	m	m	w	m	m	m	w	w
Gruppe	kein RAST	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg	RAST >2	Rast neg	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	909,75	1337,25	-	1845,00	1290,00	742,50	1500,00	2070,00
sReff (vor Provokation)	0,33	1,53	1,37	0,24	0,97	0,55	0,19	0,98
sReff (nach Provokation)	1,1	2,6	1,33	0,58	0,94	0,56	0,4	0,88
sReff-Anstieg (in %)	233	70	-	142	-	1,8	111	-
sO ₂ (vor Provokation)	98	98	-	96	98	98	-	-
sO ₂ (nach Provokation)	95	99	-	96	98	98	-	-
sO ₂ -Abfall (in %)	3	-	-	-	-	-	-	-
Klinik								
IgE (in U/ml)	-	8	9	54	89	-	15	70
Eos (in %)	1,50	1,70	3,20	1,40	3,00	3,00	3,00	2,60
RAST (in U/ml)	-	< 0,2	-	< 0,2	< 0,2	ME 0,26	< 0,2	< 0,2
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	I	-	-
AD	negativ	negativ	-	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	-	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Kind	28	30	32	33	35	37	41	42
Name	G. T.	L. J.-E.	M. M.	E. T.	H. S.	P. M.	H. S.	B. P.
Alter (in Monaten)	16	14	6	16	9	8	8	16
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	m	m
Gruppe	RAST >2	Rast neg	RAST >2	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1680,00	2025,00	1087,50	1396,5	1231,88	1372,50	885,00	1500,00
sReff (vor Provokation)	0,26	0,36	0,16	0,72	0,42	0,26	0,4	0,51
sReff (nach Provokation)	0,53	0,28	0,2	0,61	0,46	0,28	0,73	0,58
sReff-Anstieg (in %)	103	-	25	-	9,5	7,7	83	13,7
O2 (vor Provokation)	-	97	98	98	98	-	-	98
O2 (nach Provokation)	-	99	98	98	98	-	-	97
O2-Abfall (in %)	-	-	-	-	-	-	-	1
Klinik								
IgE (in U/ml)	-	29	12	321	17	17	291	14
Eos (in %)	-	0,01	1,40	1,60	4,50	2,60	5,20	2,70
RAST (in U/ml)	ME 0,21	< 0,2	ß-LG 0,25	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2
RAST-Klassen (0-VI)	I	-	I	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	negativ	positiv	positiv

Kind	44	45	46	47	50	51	52	54
Name	G. K.	W. P.	K. V.	C. D.	K. O.	T. T.-N.	S. M.	W. J.
Alter (in Monaten)	5	14	14	13	4	13	14	9
Geschlecht	w	m	w	w	w	m	m	m
Gruppe	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	990,00	1500,00	1260,00	1260,00	768,75	700,00	1995,00	1089,38
sReff (vor Provokation)	0,14	0,13	0,05	0,37	0,61	0,15	1,45	1,05
sReff (nach Provokation)	0,25	0,17	0,16	0,31	0,38	0,25	1,97	1,14
sReff-Anstieg (in %)	79	30,8	220	-	-	67	35,9	8,6
O2 (vor Provokation)	-	-	95	97	99	96	90	97
O2 (nach Provokation)	-	-	94	98	99	95	92	97
O2-Abfall (in %)	-	-	1	-	-	1	-	-
Klinik			+					
IgE (in U/ml)	9	-	6	14	7	10	7	74
Eos (in %)	3,40	-	1,70	4,70	1,80	5,60	1,10	9,70
RAST (in U/ml)	< 0,2	-	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2	-	< 0,2
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Rauchexposition	positiv	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	negativ

Kind	57	58	59	61	66	67	69
Name	A. L.	J. K.	G. T.	A. S.-P.	D. M.	S. O.	M. J.
Alter (in Monaten)	19	20	17	13	11	17	9
Geschlecht	w	m	m	m	m	w	m
Gruppe	Rast neg	RAST >2	RAST >2	Rast neg	Rast neg	Rast neg	RAST >2
Metacholindosis (in ug)	1151,25	2160,00	637,00	1500,00	1440,00	1650,00	539,00
sReff (vor Provokation)	0,14	0,36	0,54	0,21	0,9	0,23	0,49
sReff (nach Provokation)	0,2	0,52	0,87	0,11	1,2	0,41	2,14
sReff-Anstieg (in %)	42,9	44,4	61	-	33,3	78	337
O2 (vor Provokation)	99	-	99	97	-	-	99
O2 (nach Provokation)	99	-	100	98	-	-	92
O2-Abfall (in %)	-	-	-	-	-	-	7
Klinik			+				
IgE (in U/ml)	15	501	1980	8	-	17	45
Eos (in %)	2,60	6,20	-	1,30	5,40	4,20	16,10
RAST (in U/ml)	< 0,2	Li 1,4 / HE 42,4 / EG 3,4	HE 9,4 / EG 0,6	< 0,2	< 0,2	< 0,2	HE 1,01
RAST-Klassen (0-VI)	-	II / IV / II	III / I	-	-	-	II
AD	negativ	positiv	negativ	negativ	negativ	positiv	positiv
Rauchexposition	negativ	negativ	positiv	positiv	positiv	negativ	positiv

Kind	70	71	72	73	74	75	76
Name	H. H.	B. L.	A. S.	V. P.	G. A.	K. M.	G. M.
Alter (in Monaten)	12	23	11	7	12	15	5
Geschlecht	w	m	w	m	m	m	m
Gruppe	Rast neg	kein RAST	kein RAST	kein RAST	Rast neg	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1200,00	183,00	82,00	1080,00	1170,00	1500,00	150,00
sReff (vor Provokation)	0,89	0,47	1,13	0,49	0,6	1,03	1,6
sReff (nach Provokation)	1,74	2,25	1,88	0,92	0,82	1,08	2,55
sReff-Anstieg (in %)	96	379	66	88	36,7	4,9	59,4
O2 (vor Provokation)	-	-	-	-	99	-	-
O2 (nach Provokation)	-	-	-	-	100	-	-
O2-Abfall (in %)	-	-	-	-	-	-	-
Klinik		+	+				+
IgE (in U/ml)	11	157	-	-	-	-	12
Eos (in %)	4,20	2,70	0,67	-	1,10	1,20	2,00
RAST (in U/ml)	< 0,2	-	-	-	< 0,2	-	< 0,2
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-
AD	-	positiv	negativ	-	negativ	negativ	-
Rauchexposition	-	negativ	negativ	-	positiv	negativ	-

Kind	77	79	80	81	83	84
Name	M. A.	P. J.	K. S.	K. F.	R. P.-N.	K. S.
Alter (in Monaten)	9	18	9	9	11	15
Geschlecht	w	m	w	m	m	m
Gruppe	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1500,00	1556,25	1148,00	1305,00	959,00	309,00
sReff (vor Provokation)	0,4	0,09	0,28	0,12	0,88	0,22
sReff (nach Provokation)	0,67	0,24	0,75	0,18	1,08	1,66
sReff-Anstieg (in %)	68	167	168	50	22,7	655
O2 (vor Provokation)	98	98	98	99	97	98
O2 (nach Provokation)	97	98	97	99	96	89
O2-Abfall (in %)	1	-	1	-	1	9
Klinik						+
IgE (in U/ml)	9	27	28	16	-	14
Eos (in %)	4,60	3,60	1,20	6,50	-	3,70
RAST (in U/ml)	< 0,2	-	< 0,2	< 0,2	-	< 0,2
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	-	positiv	negativ	positiv
Rauchexposition	positiv	negativ	-	negativ	positiv	negativ

Kind	85	88	89	90	92	95	97
Name	B. B.	Z. S.	U. M.	P.-E. E.	T. D.	F.-M. N.	D. J.-S.
Alter (in Monaten)	11	17	20	7	18	24	7
Geschlecht	m	w	w	w	m	m	m
Gruppe	RAST >2	kein RAST	Rast neg	Rast neg	kein RAST	kein RAST	kein RAST
Metacholindosis (in ug)	83,00	-	1560,00	1020,00	1861,88	137,00	1005,00
sReff (vor Provokation)	0,08	1,53	0,44	0,41	0,2	0,96	0,81
sReff (nach Provokation)	0,43	0,7	0,68	0,48	0,4	1,48	2,95
sReff-Anstieg (in %)	438	-	55	17,1	100	54	264
O2 (vor Provokation)	98	-	96	-	99	95	96
O2 (nach Provokation)	96	-	98	-	98	95	91
O2-Abfall (in %)	2	-	-	-	1	-	5
Klinik						+	+
IgE (in U/ml)	25	-	8	28	-	-	-
Eos (in %)	3,70	1,60	3,40	4,30	-	3,60	0,58
RAST (in U/ml)	WB 0,36 / KE0,36 / AI 0,36	-	< 0,2	< 0,2	-	-	-
RAST-Klassen (0-VI)	I / I / I	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	-	-
Rauchexposition	positiv	negativ	negativ	negativ	negativ	-	-

Kind	98	99	100	101	103	104	107
Name	P. B.	B. P.	O. Y.	M. K.	M. L.	V. E.	AS. C.
Alter (in Monaten)	11	18	10	-	12	16	9
Geschlecht	m	m	m	w	m	w	w
Gruppe	Rast neg	Rast neg	kein RAST	kein RAST	Rast neg	Rast neg	kein RAST
Metacholindosis (in ug)	1110,00	1635,00	1243,13	1230,00	1395,00	712,50	1110,00
sReff (vor Provokation)	0,71	0,34	0,84	0,44	0,58	0,44	0,48
sReff (nach Provokation)	0,78	0,66	0,8	0,53	0,7	0,79	0,48
sReff-Anstieg (in %)	9,9	94	-	20,5	20,7	80	-
O2 (vor Provokation)	-	98	-	-	-	-	-
O2 (nach Provokation)	-	98	-	-	-	-	-
O2-Abfall (in %)	-	-	-	-	-	-	-
Klinik	+					+	
IgE (in U/ml)	13	-	-	-	8	-	-
Eos (in %)	2,30	5,90	-	-	3,10	4,40	-
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	-	-	< 0,1	< 0,1	-
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	-	negativ

Kind	108	110	111	114	117	118	119	120
Name	B. J.	A. S.	S. S.	W. T.	K. D.	Y. M.	K. J.	A. N.
Alter (in Monaten)	16	21	7	12	9	15	8	-
Geschlecht	m	w	m	m	m	m	m	m
Gruppe	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg	kein RAST
Metacholindosis (in ug)	679,00	1123,13	915,00	1455,00	264,00	1530,00	258,00	1410,00
sReff (vor Provokation)	0,49	0,59	1,2	0,41	1,08	0,43	0,4	0,33
sReff (nach Provokation)	1,94	0,88	1,45	0,31	2,27	0,23	1,07	0,32
sReff-Anstieg (in %)	296	49,2	20,8	-	110	-	168	-
O2 (vor Provokation)	97	-	-	98	-	100	-	-
O2 (nach Provokation)	91	-	-	98	-	100	-	-
O2-Abfall (in %)	6	-	-	-	-	-	-	-
Klinik	+				+		+	
IgE (in U/ml)	10	8	8	65	10	-	-	-
Eos (in %)	-	1,80	1,40	0,61	5,40	2,80	1,70	-
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	-	< 0,1	-
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	-	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	-
Rauchexposition	negativ	-	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv	-

Kind	121	122	123	124	125	127	128
Name	P. S.	R. L.	M. J.	K. M.	H. M.	D. N.	B. T.
Alter (in Monaten)	12	10	22	22	7	15	5
Geschlecht	w	m	m	m	w	w	m
Gruppe	kein RAST	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg	kein RAST	RAST >2
Metacholindosis (in ug)	244,50	285,00	2070,00	1770,00	76,00	623,00	1736,25
sReff (vor Provokation)	1,17	0,6	0,32	0,23	0,78	0,15	0,34
sReff (nach Provokation)	2	1,6	0,7	0,28	1,16	0,94	0,45
sReff-Anstieg (in %)	71	167	119	21,7	48,7	527	32,4
O2 (vor Provokation)	-	98	-	100	97	-	98
O2 (nach Provokation)	-	97	-	100	97	-	98
O2-Abfall (in %)	-	1	-	-	-	-	-
Klinik	+				+	+	
IgE (in U/ml)	18	18	48	-	10	-	-
Eos (in %)	2,50	4,90	1,80	5,00	3,20	-	5,10
RAST (in U/ml)	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1	-	DP 11,7 / DF 9,35
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	III / III
AD	negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	negativ	negativ
Rauchexposition	negativ	positiv	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ

Kind	129	130	132	133	134	136	137	138
Name	R. S.-F.	F. FP.	K. L.	E.-H. Z.	A. H.	K. T.	Ö. E.	M. T.
Alter (in Monaten)	9	16	13	3	4	10	24	9
Geschlecht	m	w	w	m	w	m	m	m
Gruppe	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg	kein RAST	kein RAST	Rast neg	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1500,00	1245,00	1485,00	930,00	579,38	280,50	1620,00	497,00
sReff (vor Provokation)	0,45	0,65	0,67	0,46	0,42	0,67	0,81	0,25
sReff (nach Provokation)	0,57	1,02	1,78	0,68	0,33	1,23	1,19	0,63
sReff-Anstieg (in %)	26,7	57	166	47,8	-	83,6	46,9	152
O2 (vor Provokation)	98	-	100	99	100	97	98	-
O2 (nach Provokation)	98	-	97	98	98	95	-	-
O2-Abfall (in %)	-	-	3	1	2	2	-	-
Klinik				+			+	+
IgE (in U/ml)	42	28	-	10	-	-	10	8
Eos (in %)	3,10	4,30	-	0,28	1,90	-	1,60	3,20
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	-	< 0,1	-	-	< 0,1	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	-	positiv	negativ	negativ	-	positiv	negativ	negativ
Rauchexposition	positiv	positiv	negativ	negativ	-	positiv	negativ	negativ

Kind	139	140	141	142	143	144	145	147
Name	I. D. E.	L. P.	C. I.	H. D.	H. T.-J.-K.	K. L.	H. J.	D. M.
Alter (in Monaten)	10	7	19	16	23	23	19	6
Geschlecht	m	m	w	w	m	w	w	m
Gruppe	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg	RAST >2	Rast neg	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	526,75	1170,00	1170,00	1605,00	1710,00	2392,50	1327,50	845,63
sReff (vor Provokation)	1,02	0,17	0,65	0,79	0,57	0,53	0,54	0,58
sReff (nach Provokation)	2,22	0,28	1,13	0,95	0,53	0,6	0,85	0,68
sReff-Anstieg (in %)	118	65	74	20,3	-	13,2	57	17,2
O2 (vor Provokation)	100	99	-	100	-	-	100	100
O2 (nach Provokation)	92	99	-	100	-	-	99	100
O2-Abfall (in %)	8	-	-	-	-	-	1	-
Klinik	+							
IgE (in U/ml)	10	10	-	-	420	17	100	46
Eos (in %)	3,80	3,60	1,60	1,30	4,50	6,80	0,85	1,70
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	-	< 0,1	HE 1,78	< 0,1	-	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	II	-	-	-
AD	negativ	negativ	-	negativ	negativ	positiv	-	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	-	negativ

Kind	148	151	152	155	156	157	158	159	160
Name	R. Q.	A. M.	C. A.	V. J.	R. J.	K. S.	W. F.	S. L.	A. S.
Alter (in Monaten)	20	9	10	11	24	12	18	7	14
Geschlecht	m	m	m	m	w	w	m	m	w
Gruppe	Rast neg	Rast neg	Rast neg	kein RAST	kein RAST	kein RAST	Rast neg	kein RAST	kein RAST
Metacholindosis (in ug)	1560,00	1575,00	1215,00	1545,00	819,00	267,00	1477,50	896,25	1996,88
sReff (vor Provokation)	0,73	0,95	0,77	0,33	0,76	0,36	1,15	0,38	0,86
sReff (nach Provokation)	0,96	1,16	0,71	0,5	3,05	2,33	1,37	0,33	0,91
sReff-Anstieg (in %)	31,5	22,1	-	51,5	419,7	547,2	19,1	-	5,8
O2 (vor Provokation)	98	97	97	97	96	98	98	97	99
O2 (nach Provokation)	97	98	98	96	91	96	98	99	96
O2-Abfall (in %)	1	-	-	1	5	2	-	-	3
Klinik					+	+			
IgE (in U/ml)	236	9	67	-	8	-	74	-	-
Eos (in %)	2,10	2,30	1,10	-	3,30	-	1,10	2,50	-
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	< 0,1	-	-	-	< 0,1	-	-
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	negativ	positiv	negativ	-	negativ	negativ	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	positiv	-	negativ	-	-	negativ	negativ

Kind	162	163	164	165	166	168	173	174
Name	S. D.	W. S.	I. L.	A. B.	R. N.	W. L.	P. M.	B. J.
Alter (in Monaten)	5	10	11	24	10	21	22	18
Geschlecht	m	w	m	m	m	w	w	w
Gruppe	Rast neg	RAST >2	Rast neg	kein RAST	kein RAST	RAST >2	Rast neg	kein RAST
Metacholindosis (in ug)	900,00	321,00	1335,00	1740,00	1140,00	1295,63	1350,00	1485,00
sReff (vor Provokation)	0,27	0,58	0,06	1,17	0,28	0,64	0,48	1,1
sReff (nach Provokation)	0,34	1,03	0,23	1,38	0,51	0,64	0,78	1,43
sReff-Anstieg (in %)	25,9	77,6	283,3	18	82,1	-	62,5	30
O2 (vor Provokation)	-	-	-	-	96	96	98	-
O2 (nach Provokation)	-	-	-	-	96	96	93	-
O2-Abfall (in %)	-	-	-	-	-	-	5	-
Klinik		+						
IgE (in U/ml)	6	25	14	-	-	10	1	15
Eos (in %)	7,40	4,30	1,90	1,30	-	2,40	3,00	7,90
RAST (in U/ml)	< 0,1	HE 3,65	< 0,1	-	-	HE 0,71	< 0,1	-
RAST-Klassen (0-VI)	-	III	-	-	-	II	-	-
AD	negativ	negativ	-	-	negativ	positiv	negativ	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	negativ	positiv	-	positiv	positiv	positiv

Kind	175	176	178	180	182	184	185	186
Name	K. A.	B. S.	A. H.	R. F.	A. Y.	B. M.	K. J.	L. Y.
Alter (in Monaten)	7	16	11	8	9	8	14	14
Geschlecht	m	m	m	w	m	m	m	m
Gruppe	RAST >2	Rast neg	kein RAST	RAST >2	kein RAST	kein RAST	kein RAST	kein RAST
Metacholindosis (in ug)	1130,63	1650,00	1057,50	890,63	1260,00	1095,00	1261,88	1398,75
sReff (vor Provokation)	0,33	1,02	0,51	0,47	0,45	0,48	0,88	0,27
sReff (nach Provokation)	0,56	1,11	0,46	0,75	0,53	0,62	0,61	0,49
sReff-Anstieg (in %)	69,7	8,8	-	59,6	17,8	29,2	-	81,5
O2 (vor Provokation)	99	96	96	97	99	-	98	-
O2 (nach Provokation)	99	96	92	100	98	-	97	-
O2-Abfall (in %)	-	-	4	-	1	-	1	-
Klinik								
IgE (in U/ml)	11	7	16	4	-	-	-	-
Eos (in %)	6,20	1,10	4,60	1,00	-	-	-	0,01
RAST (in U/ml)	HE 2,22	< 0,1	-	HE 3,48	-	-	-	-
RAST-Klassen (0-VI)	II	-	-	II	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	-	negativ	-	-	positiv	negativ
Rauchexposition	positiv	positiv	positiv	positiv	-	-	negativ	-

Kind	187	188	189	190	192	194	195	196
Name	S. L.	S. A.	L. MN.	G. M.	A. A.	F. L.	Ö. Ö.	O. T.
Alter (in Monaten)	14	23	24	5	15	16	20	15
Geschlecht	m	m	m	m	w	m	m	m
Gruppe	kein RAST	kein RAST	kein RAST	kein RAST	Rast neg	kein RAST	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1196,25	110,00	1635,00	915,00	1275,00	1327,50	1665,00	1500,00
sReff (vor Provokation)	0,2	0,43	0,51	0,53	0,14	0,17	0,7	1,18
sReff (nach Provokation)	0,22	1,25	1,05	0,48	0,29	0,41	0,68	1,2
sReff-Anstieg (in %)	10	190,7	105,9	-	107,1	141,2	-	1,7
O2 (vor Provokation)	-	98	99	98	-	100	98	-
O2 (nach Provokation)	-	92	96	98	-	100	98	-
O2-Abfall (in %)	-	6	3	-	-	-	-	-
Klinik								
IgE (in U/ml)	-	-	-	-	6	-	4	34
Eos (in %)	-	-	1,20	-	1,60	-	4,80	2,30
RAST (in U/ml)	-	-	-	-	< 0,1	-	-	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	-	negativ	negativ	negativ	-	positiv	negativ
Rauchexposition	negativ	negativ	positiv	positiv	negativ	negativ	negativ	negativ

Kind	197	200	201	205	208	209
Name	S. L.	S. J.	S. B.	R. T.	T. K.	O. S.
Alter (in Monaten)	9	15	8	23	23	5
Geschlecht	m	m	m	m	m	m
Gruppe	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg	RAST >2
Metacholindosis (in ug)	900,00	1410,00	165,00	1770,00	1676,25	808,13
sReff (vor Provokation)	0,34	0,11	1,35	0,55	0,01	0,13
sReff (nach Provokation)	0,88	0,12	1,95	0,44	0,08	0,34
sReff-Anstieg (in %)	158,8	9,1	44,4	-	700	161,5
O2 (vor Provokation)	97	-	96	98	97	100
O2 (nach Provokation)	95	-	94	98	96	98
O2-Abfall (in %)	2	-	2	-	1	2
Klinik	+					
IgE (in U/ml)	2	3	-	31	14	1412
Eos (in %)	3,10	3,60	-	1,00	0,75	31,30
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	-	< 0,2	< 0,1	ME > 100 / α-La 18,7 / β-LG 7,23
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	VI / IV / III
AD	negativ	negativ	negativ	negativ	negativ	positiv
Rauchexposition	negativ	-	negativ	negativ	-	negativ

Kind	210	211	213	214	215	217	218
Name	O. S.	S. L.	B. AK.	R. M.	D. S.	K. L.-T.	B. J.
Alter (in Monaten)	12	11	19	13	11	8	9
Geschlecht	m	w	m	m	w	m	m
Gruppe	Rast neg	Rast neg	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	742,00	1275,00	1590,00	990,00	1560,00	1440,00	82,00
sReff (vor Provokation)	0,78	0,14	0,45	0,33	0,65	0,29	0,65
sReff (nach Provokation)	1,17	0,32	0,21	0,68	0,27	0,3	1,87
sReff-Anstieg (in %)	50	128,6	-	106,1	-	3,5	187,7
O2 (vor Provokation)	98	98	100	96	-	98	97
O2 (nach Provokation)	97	98	97	93	-	97	92
O2-Abfall (in %)	1	-	3	3	-	1	5
Klinik	+			+			+
IgE (in U/ml)	11	1	18	-	2	5	6
Eos (in %)	3,40	2,30	1,40	1,60	1,80	3,10	1,80
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	< 0,1	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-
AD	negativ	negativ	negativ	-	negativ	negativ	positiv
Rauchexposition	positiv	negativ	negativ	-	negativ	negativ	positiv

Kind	219	220	222	223	227	228
Name	S. E.	W. G.	A. I.	H. P.	O. T.	N. N.
Alter (in Monaten)	13	9	-	6	8	18
Geschlecht	w	w	w	w	m	m
Gruppe	kein RAST	RAST >2	kein RAST	kein RAST	Rast neg	RAST >2
Metacholindosis (in ug)	1357,50	1110,00	396,00	1110,00	150,00	1365,00
sReff (vor Provokation)	0,72	0,47	0,24	0,25	0,49	0,43
sReff (nach Provokation)	1,37	0,24	0,51	1,02	1,38	0,86
sReff-Anstieg (in %)	90,3	-	112,5	308	181,6	100
O2 (vor Provokation)	97	98	-	-	-	-
O2 (nach Provokation)	90	95	-	-	-	-
O2-Abfall (in %)	7	3	-	-	-	-
Klinik			+		+	
IgE (in U/ml)	-	1	-	-	4	80
Eos (in %)	-	-	-	-	2,40	2,40
RAST (in U/ml)	-	HE 0,42 / ME 0,43 / a-La 0,47	-	-	< 0,1	HE 0,39 / EN 1,96
RAST-Klassen (0-VI)	-	I / I / I	-	-	-	I / II
AD	-	negativ	-	negativ	negativ	positiv
Rauchexposition	negativ	negativ	-	positiv	negativ	positiv

Kind	229	230	231	233	234	235	237	239
Name	M. F.	K. K.	S. N.	H. M.	R. F.-F.	L. F.	H. T.	W. J.
Alter (in Monaten)	24	-	-	8	8	9	23	12
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	m	m
Gruppe	kein RAST	kein RAST	kein RAST	kein RAST	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	2085,00	1158,00	1110,00	240,00	1074,00	1350,00	1029,00	111,00
sReff (vor Provokation)	0,66	1,01	0,26	0,17	0,51	0,23	0,39	0,93
sReff (nach Provokation)	1,1	1,19	0,34	0,83	0,82	0,34	0,58	1,6
sReff-Anstieg (in %)	66,7	17,8	30,8	388,2	60,8	47,8	14	72
O2 (vor Provokation)	96	-	-	97	97	100	98	98
O2 (nach Provokation)	90	-	-	96	98	97	99	94
O2-Abfall (in %)	6	-	-	1	-	3	-	4
Klinik	+			+				+
IgE (in U/ml)	-	-	-	-	17	-	3	1
Eos (in %)	-	-	-	-	1,10	5,30	2,80	1,90
RAST (in U/ml)	-	-	-	-	< 0,1	-	< 0,1	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	-	negativ	positiv	negativ	-	negativ	negativ	negativ
Rauchexposition	-	negativ	negativ	negativ	-	negativ	negativ	negativ

Kind	240	241	245	246	247	248	249	250	251
Name	G. D.	N. M.-S.	F. L.	J. L.	W. A.	A. HS.	N. L.	M. L.	T. J.
Alter (in Monaten)	15	14	11	19	19	10	12	10	8
Geschlecht	m	m	w	w	m	w	w	w	m
Gruppe	kein RAST	Rast neg	kein RAST	Rast neg	kein RAST	Rast neg	Rast neg	Rast neg	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1440,00	1331,00	1125,00	1416,00	1009,00	560,00	1290,00	700,00	287,00
sReff (vor Provokation)	1	0,36	0,32	0,33	0,59	0,19	0,11	0,22	0,61
sReff (nach Provokation)	0,6	0,41	0,41	0,36	1,24	0,5	0,39	0,61	0,92
sReff-Anstieg (in %)	-	13,9	28,1	9,1	110,2	163,2	254,6	177,3	50,8
O2 (vor Provokation)	97	98	98	99	97	98	96	100	97
O2 (nach Provokation)	96	98	97	99	96	93	96	98	96
O2-Abfall (in %)	1	-	1	-	1	5	-	2	1
Klinik						+			+
IgE (in U/ml)	-	2	-	8	-	27	2	2	20
Eos (in %)	2,90	3,00	-	4,60	-	2,30	3,40	1,40	4,50
RAST (in U/ml)	-	< 0,1	-	< 0,1	-	< 0,1	< 0,1	< 0,1	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AD	-	negativ	negativ	negativ	-	negativ	negativ	-	negativ
Rauchexposition	positiv	negativ	negativ	negativ	-	negativ	negativ	negativ	-

Kind	254	255	257	258	259	260	261
Name	S. S.	S. D.	M. K.	T. A.	O. M.-B.	A. N.	L. M.
Alter (in Monaten)	18	12	7	12	7	11	24
Geschlecht	w	w	w	m	m	m	w
Gruppe	RAST >2	kein RAST	Rast neg	Rast neg	kein RAST	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1695,00	1290,00	826,00	1350,00	1125,00	1185,00	127,00
sReff (vor Provokation)	0,5	0,36	0,37	0,49	0,78	1,26	1,22
sReff (nach Provokation)	0,88	0,33	0,91	1,46	0,73	1,95	2,01
sReff-Anstieg (in %)	76	-	146	198	-	54,8	64,8
O2 (vor Provokation)	99	96	-	98	98	-	-
O2 (nach Provokation)	98	97	-	96	97	-	-
O2-Abfall (in %)	1	-	-	2	1	-	-
Klinik			+				+
IgE (in U/ml)	306	-	3	318	-	-	12
Eos (in %)	6,80	-	1,30	5,20	0,34	10,00	2,50
RAST (in U/ml)	HE 2,53 / ME 1,68 / a-La 1,38	-	< 0,1	< 0,1	-	-	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	III / II / II	-	-	-	-	-	-
AD	positiv	negativ	-	negativ	negativ	-	positiv
Rauchexposition	positiv	negativ	-	negativ	negativ	-	negativ

Kind	262	263	264	267	268	273	274
Name	D. T.	S. L.	S. C.	M. M.	W. K.	U. D.	S. R.-G.
Alter (in Monaten)	9	16	20	17	7	12	7
Geschlecht	w	w	m	w	m	m	m
Gruppe	Rast neg	Rast neg	kein RAST	kein RAST	RAST >2	kein RAST	Rast neg
Metacholindosis (in ug)	1131,00	1356,00	815,00	1757,00	618,00	315,00	900,00
sReff (vor Provokation)	0,25	0,37	0,22	0,98	0,58	0,26	0,45
sReff (nach Provokation)	0,63	1,15	0,51	1,38	2,43	0,83	0,86
sReff-Anstieg (in %)	152	210,8	131,8	40,8	319	219,2	91,1
O2 (vor Provokation)	98	98	98	98	100	96	97
O2 (nach Provokation)	97	98	97	98	94	95	99
O2-Abfall (in %)	1	-	1	-	6	1	-
Klinik					+	+	
IgE (in U/ml)	4	287	-	2	-	-	1000
Eos (in %)	10,00	0,62	11,60	1,90	-	1,50	3,00
RAST (in U/ml)	< 0,1	< 0,1	-	-	HE	-	< 0,1
RAST-Klassen (0-VI)	-	-	-	-	II	-	-
AD	negativ	-	negativ	negativ	positiv	-	negativ
Rauchexposition	negativ	-	-	-	-	-	negativ

Anlage 2: Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff)

Tab. 1: Gruppe A. Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff) in kPa/(l/s)

	sReff vor Provokation	sReff nach Provokation	sReff-Anstieg	sReff-Anstieg >80%
Anzahl	78	78	66	25 (32,1%)
Median	0,45	0,69	61,65	163,20
Mittelwert	0,53	0,80	98,01	199,44
Min	0,01	0,08	1,70	80,00
Max	1,60	2,60	700,00	700,00

Tab. 2: Gruppe B. Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff) in kPa/(l/s)

	sReff vor Provokation	sReff nach Provokation	sReff-Anstieg	sReff-Anstieg >80%
Anzahl	12	12	12	6 (50,0%)
Median	0,45	0,70	75,00	131,00
Mittelwert	0,51	0,95	94,25	155,50
Min	0,12	0,18	8,60	83,00
Max	1,08	2,27	296,00	296,00

Tab. 3: Gruppe C. Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff) in kPa/(l/s)

	sReff vor Provokation	sReff nach Provokation	sReff-Anstieg	sReff-Anstieg >80%
Anzahl	18	18	15	6 (33,3%)
Median	0,47	0,56	76,00	240,25
Mittelwert	0,42	0,78	127,07	243,08
Min	0,08	0,20	1,80	100,00
Max	0,58	2,43	337,00	438,00

Tab. 4: Gruppe „atopische Dermatitis“. Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (sReff) in kPa/(l/s)

	sReff vor Provokation	sReff nach Provokation	sReff-Anstieg	sReff-Anstieg >80%
Anzahl	24	24	21	9 (37,5%)
Median	0,48	0,63	76,00	187,70
Mittelwert	0,47	0,94	135,10	258,10
Min	0,12	0,18	1,80	83,60
Max	1,22	2,43	655,00	655,00

Anlage 3: Ergebnisse der Kinder, bei denen kein RAST durchgeführt worden war:

	Anzahl	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert
SReff-Anstieg >80%	24 von 49 (49,0%)	81,5%	547,2%	153,6%	210,1%
sO2-Abfall unter 95%	9 von 40 (22,5%)	90,0%	94,0%	92,0%	91,7%
Klinische Symptomatik	13 von 64 (20,3%)				
Kumulative Metacholindosis (ug)	62 von 64 (96,9%)	82,0	2085,0	1149,0	1094,1
Kumulative Metacholindosis <200 ug	5 von 62 (8,1%)	82,0	183,0	137,0	135,4
Eosinophile Leukozyten gemessen	31 von 64 (48,4%)				
Eosinophile Leukozyten > 5%	4 von 64 (6,3%)	5,3%	11,6%	9,0%	8,7%
Immunglobulin E (IgE) gemessen	11 von 64 (17,2%)	2,0	157,0	15,0	33,0
IgE < 25 U/ml	8 von 11 (72,7%)				
IgE 25 – 100 U/ml	2 von 11 (18,2%)				
IgE > 100 U/ml	1 von 11 (9,1%)				
Atopische Dermatitis vorhanden	7 von 41 (17,1%)				

Abstract

Bronchial Asthma is an obstructive pulmonary illness which is tied to the hyper-sensitivity of the respiratory tracts and triggered by multiple stimuli. It represents the most prevalent childhood chronic disease but is difficult to diagnose in infants and toddlers. At this age, obstructive bronchitis – partially triggered by (virus) infections and very often recidivist – present the first symptoms of bronchial asthma. In the present work, a patient population of 172 infants and toddlers (m:f = 115:57; age in months = 13.1 +/- 11) was examined by means of bodyplethysmography and metacholin provocation to determine how often a recidivist obstructive symptomology lies at the root of a bronchial hyper-sensitivity (BHS) and whether children with risk factors for bronchial asthma exhibit differences in lung function or in reactions to metacholin provocation when compared to children without prior-existing risk factors. Risk factors included atopia, allergies (increased eosinophile leucocytes, increased IgE values, positive RAST) as well as passive smoke exposure through parental smoking of tobacco which was established through a questionnaire.

As a whole, 26 of the 108 children with RAST (24.1%) had slight- to high-level but only 14 of the 108 children (13.0%) had medium- to high-level hyper-reactions whereby positive reactions were deemed to be an increase in respiratory tract resistance of at least 80% of the initial value, a decrease in oxygen saturation below 95% sO₂ or a clinical symptomology in the form of coughing and / or rhonchus, and/or the fulfillment of multiple criteria along PD20 guidelines depending on the metacholin dosage that was dispensed.

Here, children with atopic dermatitis showed an increasing tendency toward a medium- to high-level BHS than the comparative population (medium- to high-level BHS: children without risk factors = 14.1%; children with atopia = 20.8%); while additional correlations between risk factors for bronchial asthma and a BHS could not be established and even no correlation between tobacco smoke exposure (exposed children: n = 36; unexposed children: n = 102) and BHS.

Our examinations show that a medium- to high-level hyper-sensitivity in the sense of an asthma syndrome is only verifiable among a very limited portion (13.0%) of the children with obstructive bronchitis. Correspondingly, the use of inhalable steroids should be deemed critical for children with obstructive indications.

Curriculum vitae

Zur Person

Name	Jennifer Elisa Charlotte Sofie Oldenburg
Geburtsdaten	19. Oktober 1978 in Frankfurt am Main
Eltern	Dr. med. Wolfgang Oldenburg, Arzt für Allgemeinmedizin, Annegrethe Oldenburg, geb. Greiner, Lehrerin
Familienstand	ledig

Werdegang

Schulbildung

1985 – 1989	Gerhart-Hauptmann Grundschule in Dreieich
1989 – 1998	Ricarda-Huch Gymnasium in Dreieich Abschluss: Abitur
1998 – 1999	Praktikum in der Praxis Dr. med. Wolfgang Oldenburg, Arzt für Allgemeinmedizin in Frankfurt am Main

Studium

1999 – 2006	Studium der Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main
2002	Physikum
2003	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2006	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

08/2002	Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Elisabeth-Krankenhaus, Köln
04/2003	Kinderheilkunde, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
03/2004	Urologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
09/2004	Allgemeinmedizin, Praxis Dr. med. W. Oldenburg, Frankfurt

Praktisches Jahr

04/2005 – 08/2005	Innere Medizin, Schweizer Paraplegiker Zentrum, Nottwil
08/2005 – 12/2005	Orthopädie und Chirurgie, Schweizer Paraplegiker Zentrum, Nottwil
12/2005 – 03/2006	Urologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt

Weiterbildung zum Facharzt für Allgemeinmedizin

11/2006 – 08/2007	Innere Medizin, St. Marienkrankenhaus, Frankfurt am Main
seit 11/2008	Innere Medizin, Klinikum Rotes Kreuz, Frankfurt am Main

Studienbegleitende Tätigkeiten

06/2000 – 05/2007	Mitarbeit im Institut für Gesundheits Marktforschung IGV, Frankfurt am Main
01/2002 – 05/2007	Mitglied der Hochschuldozenten-Berufungskommission
05/2002 – 11/2006	Bereitschaftsdienst, Deutsche Stiftung für Organtransplantation

Frankfurt am Main, den 18. Juli 2008

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel:

**„Messung der bronchialen Hyperreagibilität
mit der Säuglings-Bodyplethysmographie
bei Kindern mit rezidivierenden
obstruktiven Bronchitiden“**

im Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Allergologie und Pneumologie unter Betreuung und Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. S. Zielen mit Unterstützung durch Frau Dr. med. Christina Beez ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 18. Juli 2008

Elisa Oldenburg

Danksagung

An erster Stelle und ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan Zielen für die Bereitstellung des Themas, für die Zeit und die Geduld, die er in meine Arbeit investiert hat, für seinen Rat und seine Hilfsbereitschaft sowie für die freundliche Betreuung.

Auch bei Frau Dr. med. C. Beez und Herrn Dr.med. J. Schulze möchte ich mich für die nette Unterstützung und Anleitung bei den Untersuchungen, ihre Geduld und ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. Ralf Schubert, der mir bei der Erstellung der Tabellen und Grafiken sowie bei der statistischen Auswertung entscheidend geholfen hat.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der pulmologischen Ambulanz sowie Frau Kraft für ihre freundliche Unterstützung und manch aufmunternde Worte.

Ganz besonders bedanke ich mich bei meinem Verlobten und meinen Eltern für ihr großes Interesse und ihre Anteilnahme, für ihren Zuspruch und ihre Motivation sowie für das Korrekturlesen und einige wertvolle Ratschläge.